



#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

№ 23-24 (516-517) грудень 2021 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com[®]
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Вікторія Сергієнко

**Цукровий діабет
і статини**



Читайте в рубриці **Ендокринологія**
на сторінці **20**

Доктор медичних наук, професор
Ірина Головач

**Ревмопроби:
клінічне значення
та трактування**



Читайте на сторінці **73**

Професор
Кестутис Петриконіс

**Полінейропатія
тонких волокон**



Читайте в рубриці **Неврологія**
на сторінці **26**

Корамаг[®]

**Зручне поєднання
в одній капсулі**



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

acino

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ дієтичної добавки КОРАМАГ[®]

Склад: хлорид калію, карбонат магнію, коензим Q10; наповнювач: целюлоза мікрокристалічна; екстракт софори японської (джерело вітаміну Р); антизлежувач: діоксид кремнію; D-альфа-токоферол (вітамін Е); 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 Е) — 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 Р та Е 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.

КЕТАНОВ®

кеторолаку трометамін

ЗНЕБОЛЮЮЧИЙ ПРЕПАРАТ³



10



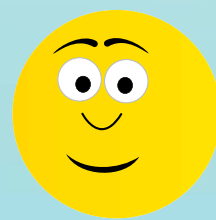
8



6



4

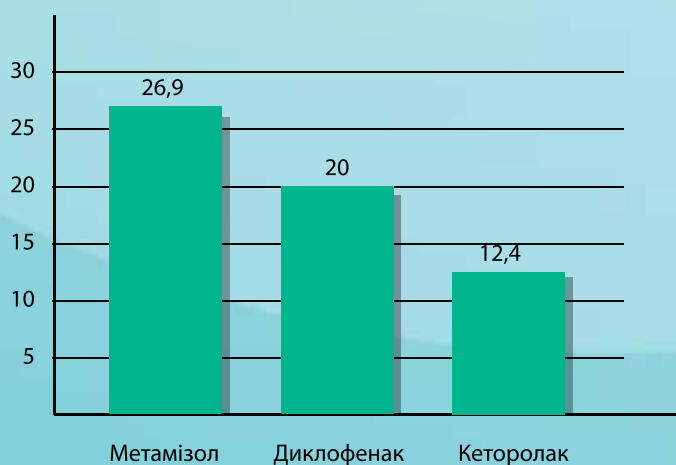


2



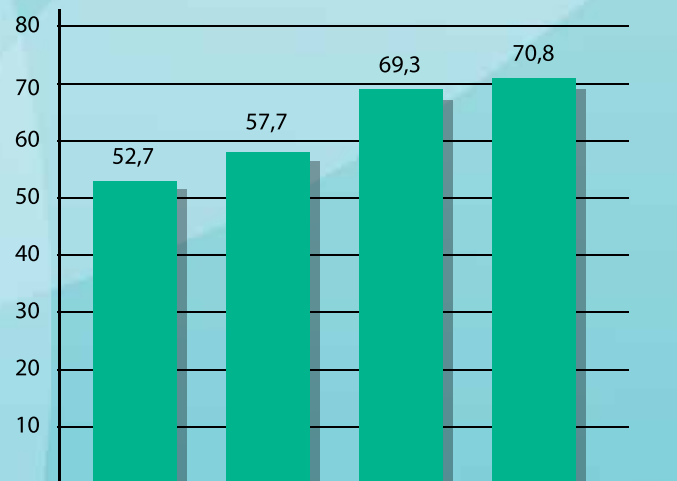
0

ШВИДКІСТЬ ДІЇ



Час розвитку суттєвого знеболюючого ефекту після внутрішньом'язового введення препаратів, хв.¹

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІЇ



Метамізол Диклофенак Кеторолак Лорноксикам

Динаміка інтенсивності больового синдрому через 20 хвилин після введення різних НПЗЗ при використанні ВАШ (середня різниця показників)²

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу³

Склад: діюча речовина: ketorolac tromethamine; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить кеторолаку трометаміну 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B15. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Знеболювальний засіб кеторолаку трометамін – ненаркотичний анагетик. Це нестероїдний протизапальний засіб, що проявляє сильну анагетичну, протизапальну та слабку жарознижувальну активність. Він не має відомого впливу на опіатні рецептори. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Короткочасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. Максимальна тривалість лікування – 5 днів. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки бажано приймати під час або після їди. Побічні реакції можна мінімізувати, використовуючи найнижчу ефективну дозу за найкоротший період, необхідний для контролю симптомів. Загальна тривалість лікування (парентеральне введення з подальшим пероральним прийомом) не повинна перевищувати 5 днів. **Дорослі.** Звичайна рекомендована доза становить 10 мг кожні 4 або 6 годин. Не рекомендується вводити кількість, що перевищує 40 мг на добу. Для пацієнтів, які отримували кеторолак парентерально, а потім застосовували пероральний прийом, комбінована доза кеторолаку не повинна перевищувати 90 мг у дорослих та 60 мг у літніх пацієнтів з порушенням функції нирок та пацієнтів із вагою нижче 50 кг. Пацієнтів необхідно переводити на пероральне застосування препарату якомога раніше. **Діти.** Не застосовувати дітям віком до 16 років. **Побічні реакції.** **З боку травного тракту:** пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді з летальним наслідком (особливо у людей літнього віку), нудота, сухість в роті, диспепсія, шлунково-кишковий біль, відчуття дискомфорту у животі, спазм або печіння в епігастральній ділянці, блювання з домішками крові, гастрит, езофагіт, діарея, відрижка, запор, метеоризм, відчуття переповнення шлунка, мелена, ректальна кровотеча, стоматит, виразковий стоматит, блювання, крововиливи, перфорація, панкреатит, загострення коліту та хвороби Крона. **З боку системи крові та лімфатичної системи:** пурпура, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, апластична та гемолітична анемія, еозінофілія. **З боку імунної системи (гіперчутливості):** повідомлялося про розвиток реакцій підвищеної чутливості, що включають неспецифічні алергічні реакції та анафілактоїдні реакції, такі як анафілаксія, реактивність респіраторного тракту, включаючи астму, погіршення перебігу астми, бронхоспазм, набряк гортані або задішки, а також різні порушення з боку шкіри, що включають висипання різних типів, свербіж, кропив'янку, приливи, пурпуру, ангіоневротичний набряк, гіпотензію та у поодиноких випадках – екзофіліативний та бульозний дерматит (включаючи епідермальний некроліз та мультиформну еритему). Такі реакції можуть спостерігатися у пацієнтів з або без відомої гіперчутливості до кеторолаку або до інших нестероїдних протизапальних засобів. Вони також можуть спостерігатися в осіб, у яких в анамнезі був ангіоневротичний набряк, бронхоспастична реактивність (наприклад, астма та поліпи в носі).

Література:

1. Кваша В.П., Легенький О.Г. Оптимізація анагетичної і протизапальної терапії в амбулаторній травматологічній практиці//Боль. Суставы. Позвоночник.-(05)2012.
2. Верткин А.Л., Тополянський А.В., Вовк Е.И., Наумов А.В. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 2.
3. Інструкція для медичного використання препарату Кетанов таблетки.



Анафілактичні реакції можуть мати летальний наслідок. Метаболічні порушення та розлади харчування: гіпонатріємія, гіперкаліємія, анорексія. **З боку центральної нервової системи та психіатричні розлади:** запаморочення, головний біль, гіперкінезія, нервозність, парестезія, функціональні порушення, депресія, ейфорія, судими, нездатність сконцентруватися, безсоння, нездужання, тривожність, сонливість, підвищена втомлюваність, збудження, незвичайні сновидіння, сплутаність свідомості, галюцинації, дисгевзія, асептичний менингіт з відповідною симптоматикою (ригідність м'язів шиї, головний біль, нудота, блювання, лихоманка або дезорієнтація), психотичні реакції, порушення мислення. **З боку органів зору:** порушення зору, нечіткість зорового сприйняття, неврит зорового нерва. **З боку органів слуху:** втрата слуху, дзвін у вухах, вертіго. **З боку серцево-судинної системи:** приливи жару, брадикардія, блідість, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, пальпітація, біль у грудній клітці, виникнення набряків, серцева недостатність. Дані клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та тривалий час, може бути асоційоване з підвищеним ризиком розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда або інсульт). Хоча при застосуванні кеторолаку такі реакції не спостерігалися, проте, неможливо виключити ризик їх виникнення. **З боку органів дихання:** задішка, астма, набряк легень. **З боку гепатобіліарної системи:** порушення функції печінки, гепатит, жовтяниця та печінкова недостатність, гепатомегалія, порушення функціональних лабораторних показників. **З боку шкіри:** свербіж, кропив'янка, пітливість, фоточутливість шкіри, синдром Лайєлла, бульозні реакції, включаючи синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко), екзофіліативний дерматит, макулопапульозні висипання. **Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини:** міалгія, функціональні розлади. **З боку сечовидільної системи:** підвищена частота сечовипускання, олігурія, гостра ниркова недостатність, гемолітичний уремичний синдром, біль у боці (з/без гематурії), підвищений вміст сечовини та креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, нефротичний синдром, ниркова недостатність. **З боку репродуктивної системи:** жіноче безпліддя. **Інші:** післяопераційна кровотеча з рани, гематома, носова кровотеча, подовження тривалості кровотечі, астенія, нездужання, анорексія, збільшення маси тіла, набряки, підвищення температури тіла, підвищена, посилена спрага. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** КК Терапія АТ, Румунія. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Вул. Фабриції, 124, 400632, м. Клуж-Напока, округ Клуж, Румунія.

Р.П. № UA/2596/01/01 (Наказ МОЗ України від 25.03.2020 р. № 707).

Відпускається за рецептом. Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25° С, у недоступному для дітей місці.

Не є рекламою. Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Увага! Є протипоказання та побічні ефекти. Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату та проконсультуватися з лікарем!

ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна»
(група компаній «САН ФАРМА»).

02121, м. Київ, Харківське шосе, 175, оф. 14

Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату Ви можете зателефонувати за тел. в Україні: +38 (044) 3717721 (вартість дзвінків – відповідно до тарифів Вашого оператора).

Місце кеторолаку в лікуванні пацієнтів із сечокам'яною хворобою

Захворюваність на сечокам'яну хворобу в світі є досить високою. За даними Національного центру статистики охорони здоров'я США, в 19% чоловіків і 9% жінок віком до 70 років діагностують камені в нирках. Залежно від розміру конкрементів як перша лінія терапії сечокам'яної хвороби може бути рекомендована уретроскопія. Оскільки ця маніпуляція супроводжується досить вираженим і тривалим післяпроцедурним болем, вона потребує адекватного післяопераційного знеболення, тому значна частка лікарів віддає перевагу призначенню наркотичних анагетиків. Чи є такий підхід виправданим? Спробуємо надати відповідь на це запитання, скориставшись результатами нещодавніх досліджень у цій сфері.

В епоху збільшення витрат на охорону здоров'я докладаються зусилля для зменшення тривалості перебування пацієнта в медичному закладі після виконання тієї чи іншої процедури. Сьогодні значну кількість мініінвазивних втручань проводять амбулаторно (або ж пацієнт перебуває під наглядом медичного персоналу не більше доби). Чималу роль у досягненні зазначених завдань має адекватне знеболення хворого після виписки. Водночас для клініциста важливо бути впевненим, що призначені препарати є ефективними, безпечними та можуть застосовуватися протягом очікуваної тривалості післяопераційного болю.

Біль – основний фактор для звернення пацієнтів по невідкладну допомогу та повторної госпіталізації після виконання уретроскопії. Це змушує багатьох урологів призначати хворим після проведення такої процедури опіоїдні анагетики в значній кількості. Вагомою причиною розвитку больового синдрому є сечовідні стенти, які часто тимчасово встановлюють після видалення каменю. Звісно, не останню роль у формуванні больових відчуттів має і запалення сечоводів. У такому випадку доцільним є призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), здатних пригнічувати запалення та зменшувати спазм сечоводів.

Наразі Американська урологічна асоціація (AUA) не надає жодних рекомендацій щодо лікування болю в пацієнтів після уретроскопії. Цікаво, що в США досить поширена практика призначення нетривалого курсу опіоїдних анагетиків після виконання лікувальної уретроскопії та виписки пацієнта, хоча причина такого підходу є не зовсім зрозумілою.

Сьогодні існують переконливі докази того, що деякі НПЗП забезпечують краще купування болю порівняно з опіоїдами за гострої ниркової коліки. Зокрема, результати масштабного сліпого рандомізованого контрольованого дослідження продемонстрували, що призначення кеторолаку дозволяє досягти вираженішої анагезії на тлі кращого профілю безпеки (Pathan S.A., Mitra B., Straney L.D. et al. Lancet. 2016; 387 (10032): 1999-2007).

Інші дослідники наводять експериментальні докази того, що кеторолак знижує скоротливість сечоводу при його подразненні, яка є вагомою причиною болю за сечокам'яної хвороби та проведення маніпуляцій на сечоводі (Wen C.C., Coyle T.L., Jerde T.J. et al. J. Endourology 2008; 22 (4): 739-742). Оскільки патофізіологічні механізми болю, який з'являється після виконання уретроскопії, а також у разі болю при нирковій кольці, найімовірніше, є схожими, можна припустити, що НПЗП у першому випадку будуть такими ж ефективними.

Втім, питання анагетичної ефективності кеторолаку після проведення уретроскопії тривалий час залишалось відкритим. Щоб розставити всі крапки над «і», було сплановано випробування SKOPE (Study of Ketorolac vs Opioid for Pain after Endoscopy) – подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження за участю пацієнтів із діагностованим уролітіазом (діагноз підтверджувався результатами комп'ютерної томографії органів черевної порожнини та таза), які обрали уретроскопію як остаточний метод лікування. Процедуру проводили у відділенні спеціалізованої урологічної допомоги (третинний рівень допомоги) на базі Клівлендського госпіталю, США (Cleveland Clinic Hillcrest Hospital).

Перед залученням до випробування пацієнтам проводили стандартну консультацію щодо обрання варіантів лікування сечокам'яної хвороби. Осіб, які вирішили обрати уретроскопію, під час передопераційного консультування в урологічній клініці оцінювали на відповідність критеріям вclusions.

Критерії вclusions:

- вік >18 років;
- пацієнти будь-якої статі;
- хворі всіх національностей;
- ШКФ >60 мл/хв/1,73 м²;
- надання інформованої згоди;
- можливість і бажання виконувати вимоги дослідження.

Критерії виключення:

- активна виразкова хвороба (шлунково-кишкова кровотеча / перфорація) в анамнезі;

- перенесене ортокоронарне шунтування;
- кровотечі в анамнезі;
- ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²;
- хронічний біль в анамнезі;
- тривалий прийом опіоїдів або інших знеболювальних препаратів (>12 тиж);
- тривале застосування НПЗП;
- алергія на кеторолак або оксикодон;
- вагітність чи підозра на неї;
- неможливість надати інформовану згоду чи нездатність виконати вимоги дослідження з будь-якої причини;
- одиночна нирка;
- прийом антикоагулянтів або антитромбоцитарних препаратів (варфарин, клопідогрель, дабігатран, ривароксабан, апіксабан).

Пацієнтів, котрі підписали інформовану згоду, було внесено до журналу учасників дослідження, після чого їм присвоювався відповідний номер, який передавався представнику аптеки, де і здійснювалася передача знеболювального засобу.

Досліджувалися два варіанти активного лікування:

- **кеторолак 10 мг** – перорально кожні 6 год за потреби протягом щонайбільше 5 днів (відпускалося 20 капсул);
- **оксикодон 5 мг** – перорально кожні 6 год за потреби протягом щонайбільше 5 днів (відпускалося 20 капсул).

Осліплення

Це було подвійне сліпе дослідження, в якому ні пацієнти, ні клініцисти не знали, який анагетик був призначений. Лікарські засоби видавалися в немаркованих капсулах та упаковках, що не надавало змоги провести їхню ідентифікацію. Водночас хворий отримував інструкцію щодо застосування препарату. Обидва препарати учасники приймали за однаковою схемою – по 1 капсулі всередину кожні 6 год за потреби.

Екстрене знеболювання

Пацієнти додатково до 20 капсул основного досліджуваного анагетика отримували три дози незасліпленого препарату порятунку (оксикодон 5 мг). Його дозволялося приймати на розсуд пацієнта в разі проривного болю (вираженість болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) >4). Всі випадки застосування препарату порятунку пацієнти відмічали в анкеті. За неможливості контролювали біль учасникам дозволялося телефонувати за наданим номером до відділення невідкладної допомоги. План лікування пацієнт міг обговорити із черговим персоналом відповідно до визначеного протоколу.

Періопераційне спостереження

Пацієнти проходили стандартні передопераційні обстеження, в т. ч. аналіз крові, рентген грудної клітки. Сама процедура виконувалася відповідно до стандартів хірургічної практики, в т. ч. обрання інструментів, спосіб фрагментації каменів і післяопераційне ведення пацієнта.

Після проведеного втручання в кімнаті відновлення хворий заповнював таблицю ВАШ болю, яка залишалася в урологічному відділенні. Пацієнт отримував фізичну копію цієї шкали, а також опитувальник, які він продовжував заповнювати вдома. Щодня учасники дослідження отримували електронні листи-нагадування з посиланням на опитувальник. Щодня протягом 5 днів хворі заповнювали таблицю ВАШ, фіксували випадки застосування препаратів порятунку чи інших ліків, а також побічні явища.

Через 5 днів пацієнти надсилали заповнені анкети поштою до урологічного відділення, використовуючи наданий заздалегідь конверт із печаткою та адресою медичного закладу, або передавали листи особисто в разі необхідності подальшого візиту до клініки.

Кінцеві точки

Як первинна кінцева точка була обрана оцінка болю за 10-бальною ВАШ. Щодня пацієнти відмічали максимальні та середні показники болю.

Вторинні кінцеві точки включали випадки використання допоміжних знеболювальних препаратів, звернень по невідкладну допомогу, побічні ефекти.

Результати

Результати анкетування не продемонстрували суттєвої різниці в оцінці болю за ВАШ, частотою використання препарату порятунку, а також за побічними ефектами між двома групами. Втім, хворі, які отримували кеторолак, повідомили про меншу тривалість ліжкового режиму протягом періоду відновлення порівняно з пацієнтами з когорті оксикодону (середнє значення 1,0±1,3 дня проти 2,3±2,6 дня відповідно; p=0,02) (Sivalingam S. et al. The Journal of Urology № 2 (2021); p. 373-381).

Отже, застосування кеторолаку як знеболювального засобу надає пацієнтам можливість швидше повернутися до звичайної повсякденної активності. Отримані дані є вагомим доказом недоцільності рутинного використання опіоїдів після уретроскопії (Sivalingam S. et al. The Journal of Urology № 2 (2021); p. 373-381).

Сьогодні виражений ефект кеторолаку доведений в усіх галузях ургентної анагезії. У своєму огляді S. Tirupathi та співавт. (2021) зазначають про значно кращі результати знеболення (зменшення післяопераційного болю, загальної кількості використаних анагетиків, скорочення середнього часу прийому додаткових анагетиків, загальної задоволеності пацієнтів) у групі ін'єкційного кеторолаку порівняно з ін'єкціями диклофенаку, дексаметазону, трамадолу (Tirupathi S. et al. J Dent Anesth Pain Med. 2021 Feb; 21 (1): 1-14).

Кеторолак є безпечним при застосуванні в терапевтичних дозах нетривалим курсом, що робить його препаратом вибору в лікуванні інтенсивного та помірнього гострого болю в хірургічній, а також терапевтичній практиці. За необхідності препарат можна поєднувати з наркотичними анагетиками (Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кетанов® у таблетках. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кетанов® в ампулах).

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні кеторолак представлений препаратом Кетанов® як у пероральній, так і в ін'єкційній лікарській формі. Таблетка Кетанов®, укрита оболонкою, містить кеторолаку трометаміну 10 мг. Препарат показаний для нетривалого (щонайбільше 5 днів) лікування болю помірної інтенсивності, в т. ч. післяопераційного болю. Звичайна рекомендована доза становить 10 мг кожні 4 або 6 год. Не рекомендується перевищувати сумарну дозу 40 мг/добу.

Кетанов® в ампулах призначений для внутрішньом'язового введення. 1 мл розчину містить кеторолаку трометамолу 30 мг; показаний для купування помірнього та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометамолу – 10 мг (0,3 мл препарату) з подальшим введенням по 10-30 мг (0,3-1 мл препарату) кожні 4-6 год (за потреби). В початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамол (за необхідності) можна вводити кожні 2 год. Після внутрішньом'язового введення анагезувальна дія спостерігається через ~30 хв, максимальне знеболювання досягається через 1-2 год. Загалом середня тривалість анагезії становить 4-6 год. Дозу слід коригувати залежно від ступеня тяжкості болю та реакції пацієнта на лікування.

Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолаку має тривати не більше 2 днів. Рекомендується якнайшвидше переводити пацієнта з ін'єкцій на прийом таблетованого кеторолаку з урахуванням сумарної добової дози; вона не має перевищувати 90 мг у дорослих і 60 мг у літніх пацієнтів із порушенням функції нирок, а також у хворих з масою тіла <50 кг.

Триметоприм/сульфаметоксазол (Бісептол®) у сучасній практиці лікування інфекцій на первинній ланці

Триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК, ко-тримоксазол) добре відомий в Україні під торговою назвою Бісептол®. Це комбінований антибактеріальний засіб, який містить СМК і ТМП у співвідношенні 5:1. Синергічна антибактеріальна дія компонентів базується на послідовній блокаді біосинтезу фолієвої кислоти, необхідної для життєдіяльності багатьох збудників інфекцій. Широкий спектр антимікробної активності поєднується із протизапальними й імунomodulatory властивостями, а також сприятливим профілем безпеки та переносимості. Крім того, ТМП/СМК повсюдно доступний і недорогий, що робить його ідеальним для використання на первинній ланці медичної допомоги [1].

Перспективи застосування

ТМП/СМК тривало використовується як антибіотик широкого спектра дії у багатьох клінічних ситуаціях, зокрема, для емпіричної терапії неуточнених інфекцій сечовивідних і дихальних шляхів. На тлі зростання резистентності основних збудників до антибіотиків першої лінії профільні експертні товариства оптимістичні щодо розширення застосування ТМП/СМК [3]. Дослідження останніх років демонструють, що ТМП/СМК (Бісептол®) є ефективним і безпечним антибіотиком вибору для лікування інфекцій респіраторного тракту, шкіри та м'яких тканин, сечовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту, а також тяжких опортуністичних інфекцій (табл.). Так, у новій редакції шотландських клінічних рекомендацій з лікування гострих інфекцій у дорослих (Greater Glasgow and Clyde, 2021) ТМП/СМК отримав розширені показання через ріст нечутливих штамів грамнегативних мікроорганізмів до амоксициліну/клавуланату та незахищених пеніцилінів [4].

Безпека препарату при раціональному застосуванні підтверджена низкою клінічних досліджень. Найяскравішим показником хорошого профілю безпеки є дозвіл на застосування в дитячій практиці (в Україні Бісептол® у таблетках рекомендований з 6-річного віку, у формі суспензії ТМП/СМК застосовується із 2 міс).

Особливості антибактеріальної активності

ТМП/СМК синергічно блокують у мікробних клітинах синтез фолієвої кислоти – важливого кофактора у виробництві тимідину та пуринів. Хоча кожен компонент окремо є бактериостатичним, блокада двох послідовних ферментів спричиняє бактерицидну активність при їхньому поєднанні. Отже, комбінація має бактерицидну дію широкого спектра, яка посилюється за рахунок здатності ТМП/СМК створювати високі внутрішньоклітинні концентрації. Крім того, вважається, що комбінація двох протимікробних препаратів зменшує ризик розвитку резистентності [1, 4].

ТМП/СМК активний проти широкого спектра бактеріальних патогенів: *E. coli* (в т. ч. ентеропатогенних штамів), індолопозитивних штамів *Proteus spp.* (у т. ч. *P. vulgaris*), *Morganella morganii*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter sp.*, *Haemophilus influenzae*, *Str. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (у т. ч. метицилін-резистентних штамів), *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pneumocystis jirovecii*. Чутливими до препарату найпростішими є *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Acanthamoeba spp.*, *Cyclospora spp.*, *Isospora belli*. Серед грибкових збудників доведена чутливість *Pneumocystis jirovecii*, *Paracoccidioides brasiliensis* [1].

Важлива перевага ТМП/СМК – нейтральний або позитивний вплив на кишкову мікрофлору. За даними Koferidis і співавт. (2004), тривале лікування ТМП/СМК значно зменшує кількість грамнегативних умовно-патогенних мікроорганізмів (*Enterobacteriaceae spp.*) у кишковому тракті, при цьому не впливає на кількість симбіотичних ентерококів (*E. faecalis*, *E. faecium*) та облигатних наеробів (*Bifidobacterium spp.*).

БІСЕПТОЛ®

сульфаметоксазол + триметоприм
(ко-тримоксазол)

**Синергізм
протибактеріальної дії
сульфаметоксазолу
і триметоприму**

**Синусит, середній отит,
фарингіт, ангіна**

**Бронхіт, пневмонія,
пневмоцистна пневмонія**

Діарея, шигельози, холера

Остеомієліт, інші бактеріальні інфекції

Цистит гострий і хронічний, пієлонефрит, уретрит, простатит

**Включено
до Орієнтовного
переліку життєво
необхідних ліків ВООЗ²**

**СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ
+
ТРИМЕТОПРИМ**

**Віднесено Комітетом Експертів ВООЗ
до найбільш пріоритетної групи антибіотиків
ACCESS (Доступ) – групи основного вибору
для лікування різних поширених інфекцій²**

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ¹

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

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

СКРОПЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БІСЕПТОЛ®.
Склад. Діючі речовини: сульфаметоксазол, триметоприм (co-тімоксол), 1 таб. 120 мг містить сульфаметоксазолу 100 мг, триметоприму 20 мг; 1 таб. 480 мг містить сульфаметоксазолу 400 мг, триметоприму 80 мг. **Фармакологічні властивості.** Комбінований препарат бактерицидної дії. Сполучення компонентів, що діє на одні ланцюги біохімічних процесів, призводить до синергізму протибактеріальної дії та підвищеного розвитку чутливості бактерій. **Показання.** Гострий і хронічний бронхіт, бронхоектазія, пневмонія (у тому числі спричинена *Pn. capni*), фарингіт, ангіна (при інфекції, спричиненій β -гемолітичними стрептококами групи А, частота ерадикації не цілком достатня), синусит, середній отит, гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'який шанкр, черевний тиф і паратиф, шигеліози, діарея маляріка, гострий і хронічний остеомиєліт, бруцельоз, новардо, ангіномієліт, тисспіліоз, південноамериканський бістозикоз. **Протипоказання.** Порушення чутливості до триметоприму, сульфаметоксазолу та інших компонентів препарату гострий гепатит, порушення функції печінки, тяжка печінкова недостатність. Захворювання крові. Тяжка ниркова недостатність, яка характеризується кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Препарат протипоказаний пацієнтам, які проводять курс хіміотерапії. Препарат не можна призначати у комбінації з дофетиліном. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти віком від 12 років. Звичайна початкова доза становить 2 таб. Бісептолу® 480 мг або 3 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері) після їди, запивати великою кількістю рідини. При тяжкій інфекції можна призначати інші дози: до 3 таб. Бісептолу® 480 мг або 3 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Для підтримуючої терапії тривалість більше 14 днів рекомендується приймати по 1 таб. Бісептолу® 480 мг або 4 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Діти 6-12 років. Рекомендована добова доза для дітей становить 6 мг триметоприму та 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла (розподілити на два прийоми). Рекомендована добова доза для дітей віком від 6 до 12 років становить 1 таб. Бісептолу® 480 мг або 4 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях, за винятком гонорей, має становити щонайменше 5 днів або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання. Триваліший курс лікування може бути достатнім для жінок з неускладненою гострою циститом. Однак дітям при цьому захворюванні рекомендується застосовувати препарат протягом 5-7 днів. При неускладненій гонорей можливий однократний курс лікування – по 5 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу або дводенний курс лікування – по 4 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу. Препарат застосовують для лікування дітей віком від 6 років. Дітям віком до 6 років рекомендується призначати інші лікарські форми препарату (суспензія). Бісептол® не можна застосовувати в період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Найчастіше побічні реакції під час лікування Бісептолом® – з боку травного тракту (рудота, блювотина, відсутність апетиту) та шкіри реакції (висип, кропив'як). **Категорія вірусосу.** За ризиком. **Виробник.** АТ «Адамед Фарма», вул. Марш. Дж. Поліського, 5, 95-200, Табана, Польща. **РЛ.** UA/5027/01/01, UA/5027/01/02 від 15.08.2016. Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®, Bi-01-0920.
¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®
² http://www.who.int/medicines/2017/2001_specialty_tool_usage/
Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.

Таблиця. Сучасні показання для застосування ТМП/СМК	
Застосування ТМП/СМК	
Показання	Коментар
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів	
Цистит неускладнений	У чоловіків – препарат першого вибору; в жінок – препарат першого вибору в регіонах із поширенням резистентної <i>E. coli</i> <20% або як альтернативний препарат (AUA, UAA-AAUS, EAU, 2020)
Пієлонефрит неускладнений	Пероральна емпірична терапія (AUA, EAU, 2020)
Інфекції травного тракту	
Діарея мандрівників	Лікування та профілактика (CDC, 2018)
Шигельоз	Загальноприйнятий препарат для застосування; ефективність доведена в Кокранівському огляді (Christopher et al., 2010)
Інфекції ЛОР-органів і дихальних шляхів	
Середній отит	FDA – в педіатричній популяції, MHRA – також у дорослих пацієнтів. Клінічні дослідження підтвердили ефективність препарату
Фарингіт, гострий бактеріальний синусит	У дітей у випадку високого ризику алергії до антибіотиків пеніцилінового ряду (WAC AHS, 2021)
Неуточнена інфекція нижніх дихальних шляхів, госпітальна пневмонія	Лікування (Greater Glasgow and Clyde, 2021)
Пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis jirovecii</i> чи <i>Pneumocystis carinii</i>	Лікування та профілактика (Kosaka et al., 2017; Park et al., 2018)
Позалікарняна пневмонія	У разі інфікування чутливим штамом за результатами бактеріологічного дослідження (NHS, 2018)
Загострення ХОЗЛ	Як альтернативний препарат (NHS, 2018)
Інші бактеріальні інфекції	
Інфекції, спричинені <i>Staphylococcus aureus</i>	Активний <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> проти метицилінчутливого і метицилін-резистентного <i>S. aureus</i> (Avery et al., 2012)
Інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів із можливою участю MRSA (фурункул, абсцес, гнійний целюліт, остеомієліт, септичний артрит тощо)	Перша лінія терапії залежно від ситуації у вигляді монотерапії чи в комбінаціях (IDSA, BSAC, 2020)
Токсоплазмоз	Лікування та профілактика (CDC, 2018)

Поза антимікробними властивостями

Деякі дані *in vitro* свідчать про те, що ТМП/СМК може модулювати як вроджені, так і адаптивні імунні клітини, підвищує бактерицидну активність та хемотаксис нейтрофілів, посилює фагоцитоз, внутрішньоклітинне знищення макрофагами, а також зменшує проліферацію лімфоцитів [1].

Результати ранніх досліджень свідчать про те, що ко-тримоксазол здатний запобігати проліферації лімфоцитів через інгібування ферменту фолатредуктази людини. Ко-тримоксазол може посилити вроджену імунну функцію за рахунок підвищення бактерицидної активності нейтрофілів. Дослідження *in vitro* функції альвеолярних макрофагів у декількох дорослих із запущеною ВІЛ-інфекцією продемонструвало посилення фагоцитозу та знищення *Str. aureus* у тих, хто приймав ко-тримоксазол (порівняно з особами, які не отримували лікування) (рис.) [13].

ТМП/СМК може діяти паралельними взаємопов'язаними шляхами:

- прямиї вплив на опортуністичні інфекції;
- зміни мікробної колонізації носоглотки;
- модуляція мікробіоти кишечника, що зумовлює ослаблення ентеропатії та зменшення мікробної транслокації;
- пряме підвищення імунної відповіді та зменшення системного запалення.

Унікальні протимікробні та імунomodulatory властивості ТМП/СМК можуть забезпечити переваги, крім простого зниження рівня інфекцій. Потрібні подальші дослідження, аби краще зрозуміти механізми, за допомогою яких ТМП/СМК знижує захворюваність і смертність, щоб сприяти раціональному використанню цього добре переносимого та доступного засобу в популяціях, які можуть отримати від нього максимальну користь.

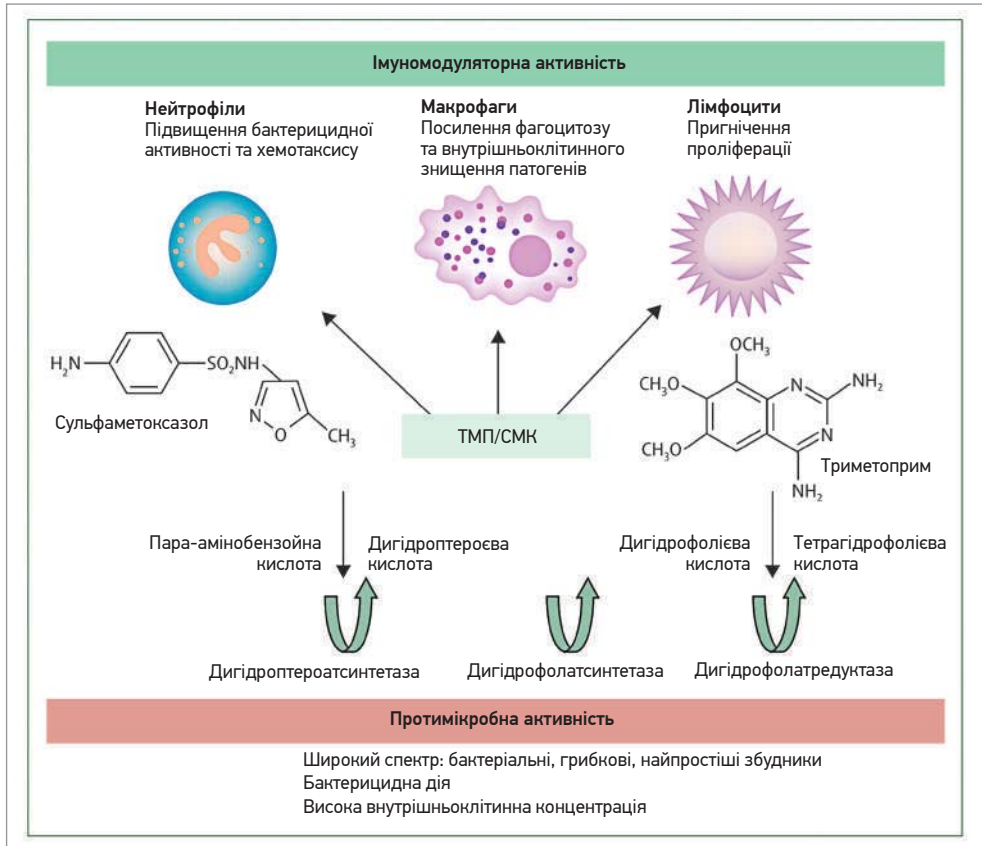


Рис. Механізм дії, антимікробні та імунomodulatory властивості комбінації ТМП/СМК (адаптовано за Church J.A. et al.) [1]

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

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

Редакційна колегія

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

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами**В'ячеслав Килимчук**
Галина Теркун
Зоя МаймескулЛітературне редагування / коректура:
Анастасія Божко
Ірина Колесник
Юлія Фітисова
Наталія Дехтяр-Дігузова
Дизайн/верстка:

Контактні телефони

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

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

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 05.01.2022.
Замовлення № 855330. Тираж 33 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

Шановні читачі,
партнери, друзі!З Новим роком
і Різдвом Христовим!Нехай прийдешній 2022-й
буде щедрим на гарні події
та добрі новини.Міцного здоров'я, сталого
професійного розвитку,
достатку й злагоди
в родинному колі!

Завжди з вами

Здоров'я[®] України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

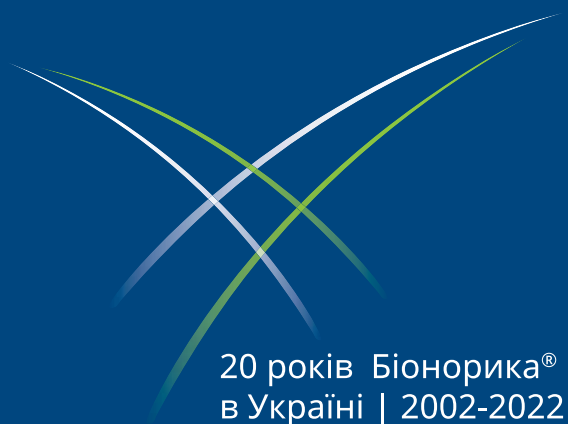


Дорогі друзі, шановні колеги!

*Приміть найщиріші вітання
з Новим 2022 роком!*

*Дякуємо вам за самовіддану працю та довіру.
Бажаємо нових досягнень і успіхів,
натхнення і чудового настрою на весь рік!*

Компанія Біонорика®



20 років Біонорика®
в Україні | 2002-2022

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, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 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.comwww.health-ua.com

ЗМІСТ



ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Клінічний досвід практичного застосування

нового складу левотироксину, розробленого

для задоволення нових і жорсткіших регуляторних вимог

U. Gottwald-Hostalek, Y. Tayrouz 15

Сучасний погляд на роль селену

в менеджменті автоімунних захворювань щитоподібної залози

B.I. Паньків 18-19

Цукровий діабет і статини

B.O. Сергієнко, O.O. Сергієнко 20-23

Організм стягує «зимовий податок» на Т3,

але не кожен може дозволити собі його сплачувати 25

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Екзокринна недостатність підшлункової залози:

сучасні можливості замісної терапії

M.B. Хайтович 68-69

КАРДІОЛОГІЯ

Серцево-судинні захворювання та COVID-19:

додаткові терапевтичні можливості 51-52

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Триметоприм/сульфаметоксазол (Бісептол®)

у сучасній практиці лікування інфекцій на первинній ланці 4

Цефподоксим проксетил у дорослих пацієнтів:

особливості, переваги, позиції в клінічних протоколах 58-59

Ципрофлоксацин у формі таблеток у дорослих пацієнтів:

особливості, переваги, позиції в клінічних протоколах 62-63

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Застосування троксерутину/карбазохрому

в комплексному лікуванні ускладнень COVID-19

I.I. Князькова 46-47

Показник ВАУ як кількісний індикатор нейтралізувальних антитіл

у разі COVID-19 за міжнародним стандартом B003

O.O. Мельник 60-61

Оцінка віруліцидної активності in vitro

різних лікарських форм повідон-йоду проти коронавірусів

M. Shet, R. Hong, D. Igo та ін. 64

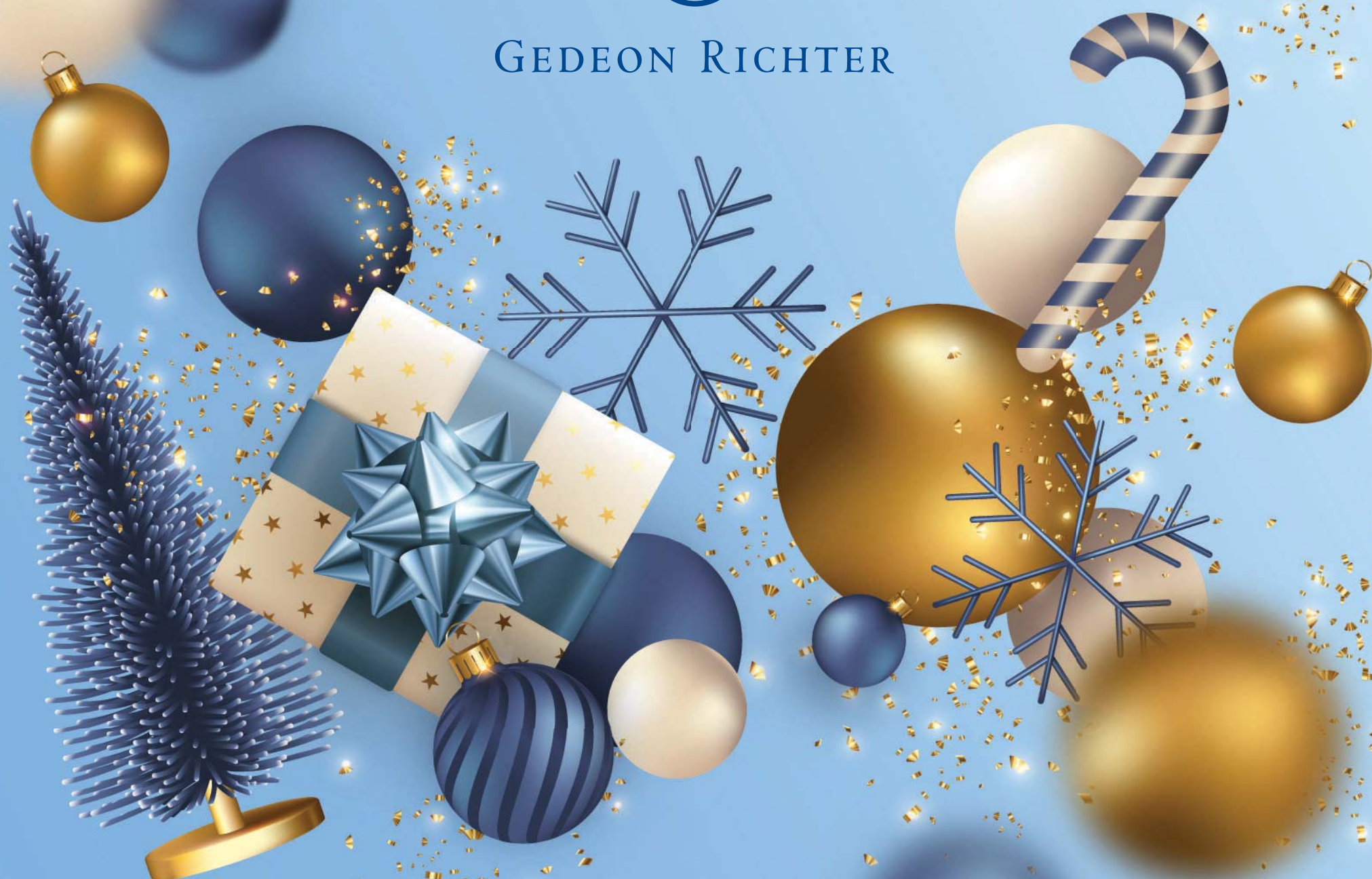
Нехай прекрасні зимові свята принесуть мир,
спокій, злагоду та впевненість у майбутньому!

З НОВИМ 2022 РОКОМ! З РІЗДВОМ ХРИСТОВИМ!

Boldog új évet! Boldog Karácsonyt!
Happy New year! Merry Christmas!



GEDEON RICHTER



НОВИНИ МОЗ



Сільські лікарні й амбулаторії отримують доступ до швидкісного інтернету

Заклади охорони здоров'я в сільській місцевості дістали змогу користуватися швидкісним інтернетом. Уже 1,6 тис. амбулаторій і 18 лікарень у 1535 селах і селищах підключено до швидкісного інтернету. Проєкт став можливим завдяки активній роботі Міністерства цифрової трансформації України.

Найбільше амбулаторій підключено в Чернігівській (222 заклади), Житомирській (203 заклади) та Полтавській (128 закладів) областях. У всіх закладах встановлено мережі Wi-Fi, завдяки яким медичні працівники можуть швидко та безперебійно вносити дані до електронної системи охорони здоров'я.

Поліпшення якості інтернету полегшує доступ пацієнтів із сільської місцевості до цифрових проєктів, зокрема електронних рецептів. У рамках цієї програми 2021 року погашено вже понад 300 тис. е-рецептів на препарати інсуліну. Понад 3 млн пацієнтів з усієї України отримали лікарські засоби. З наступного року програма «Доступні ліки» розшириться препаратами для лікування хвороби Паркінсона та хронічного обструктивного захворювання легень.

Кабмін ухвалив постанову, що регулюватиме порядок оплати медичних послуг у 2022 році

Кабінет Міністрів України ухвалив постанову про деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення, що регулюватиме порядок оплати медичних послуг у 2022 році.

Постанова забезпечить оплату медичних послуг, що надаватимуться закладами охорони здоров'я коштом державного бюджету в рамках програми медичних гарантій, зокрема за укладеними договорами та договорами про реімбурсацію. Ухвалена постанова дасть змогу:

- Національній службі здоров'я України – укласти договори із закладами охорони здоров'я, котрі відповідають вимогам до надавача медичних послуг; укласти договори з аптечними закладами про реімбурсацію лікарських засобів;
- закладам охорони здоров'я – надавати медичні послуги пацієнтам та отримувати за це кошти з державного бюджету;
- аптечним закладам – отримати відшкодування вартості лікарських засобів, що входять у програму медичних гарантій, із державного бюджету;
- населенню – отримувати якісні медичні послуги відповідно до переліку пакетів медичних послуг, а також лікарські засоби, вартість яких відшкодовується згідно із затвердженою постановою.

Нагадаємо, що Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» передбачає: держава гарантує в межах програми медичних гарантій повну оплату коштом держбюджету України необхідних медичних послуг і лікарських засобів, пов'язаних із наданням:

- екстреної медичної допомоги;
- первинної медичної допомоги;
- вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги;
- третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги;
- паліативної медичної допомоги;
- медичної реабілітації;
- медичної допомоги дітям до 16 років;
- медичної допомоги у зв'язку з вагітністю та пологами

громадянам, іноземцям, особам без громадянства, котрі постійно проживають на території України, й особам, яких визнано біженцями або особами, що потребують додаткового захисту.

Кабмін урегулював питання державної реєстрації лікарських засобів для екстреного медичного застосування

Уряд спростив процедуру державної реєстрації лікарських засобів від COVID-19 для екстреного медичного застосування. Зміни визначають, що державна реєстрація лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) для екстреного застосування може відбуватися на підставі:

- результатів експертної оцінки співвідношення «користь/ризик»;
- перевірки реєстраційних матеріалів на автентичність лікарського засобу (медичного імунобіологічного препарату) для екстреного медичного застосування з урахуванням певних зобов'язань. Такі перевірки має проводити ДП «Державний експертний центр МОЗ України».

«Завдяки спрощенню процедури реєстрації інноваційні ліки проти коронавірусної хвороби, як-от Паксловід, Молнупіравір та інші, будуть доступні для українців», – зауважив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко.

Також проєкт постанови передбачає державну реєстрацію під зобов'язання для екстреного медичного застосування вакцини або іншого медичного імунобіологічного препарату для специфічної профілактики коронавірусної інфекції, що виробляється в Україні за повним циклом чи з продукції in bulk.

Уряд продовжив дію пілотного проєкту з трансплантації

На засіданні 29 грудня Кабмін ухвалив постанову «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 5 вересня 2018 року № 707», якою продовжив на 2022 рік реалізацію пілотного проєкту з трансплантації. Мета розробленої за ініціативи МОЗ постанови – стимулювання розвитку трансплантації як одного з пріоритетних напрямів охорони здоров'я.

Результати реалізації проєкту у 2021 році – понад 300 трансплантацій протягом року, проведених в Україні. Це вдвічі більше, ніж у 2020 році, й майже вчетверо більше, ніж у 2019-му. Наразі діють 26 центрів трансплантації, яким витрати за операції повністю покриваються коштом державного бюджету.

Продовження реалізації проєкту та налагоджений на сьогодні механізм фінансового забезпечення оперативного лікування з трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів дасть змогу МОЗ наступного року продовжити оплачувати центрам трансплантації проведені операції за прямими договорами та гідними тарифами.

Це допоможе зменшити необхідність направлення українців на лікування за кордон, сприятиме збільшенню кількості трансплантацій у країні та, відповідно, покращуватиме доступ українців до цих операцій. У бюджеті на наступний рік на трансплантацію закладено 939,5 млн грн.

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

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ



ПСИХІАТРІЯ

Полінейропатія тонких волокон

К. Петриконіс 26

Роль нейротропних вітамінів у регенерації нервів:

від експериментів до належної клінічної практики 28-29

Тразодон у разі пов'язаного з COVID-19 СІЗС-резистентного

посттравматичного стресового розладу в медичних працівників:

два клінічні випадки 32-33

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Переваги комбінації ізотретиноїну та левоцетиризину в лікуванні акне:

огляд рандомізованого дослідження 66

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 9, 10, 27

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Місце кеторолаку в лікуванні пацієнтів із сечокам'яною хворобою 3

Седаристон®: багато симптомів – одне рішення

О.Є. Коваленко 36-37

Соматична патологія, тривога й емоційний стрес:

як розірвати хибне коло?

Т.Л. Можина 41

Гіпергомоцистеїнемія як модифікований

фактор ризику серцево-судинних захворювань 48-49

Запалення і здоров'я в сімейній медицині:

від теорії до практики

Л.С. Бабінець, К. Чеснулявичюс, Ю.Д. Годованець та ін. 72

Ревмопроби: клінічне значення та трактування

І.Ю. Головач 73

Дослідження антиалергійних ефектів локального лізоцимвмісного

антисептика в хворих на хронічний тонзиліт і фарингіт

О.Ф. Мельников, М.Д. Тимченко, О.Д. Тупіцька 74

ОНКОЛОГІЯ

Паліативна допомога: акцент на знеболюванні

О.П. Брацюнь, Д.В. Дмитрієв, І.І. Лісний та ін. 43-44

ВІТАЄМО!

Група компаній «Здоров'я»:

підбиваємо підсумки 2021 року та дивимося в майбутнє 12

Шановні колеги та партнери!

2021 рік для кожного з нас запам'ятається багатьма важливими та знаковими подіями. Для компанії «Фармак» це був час втілення у життя амбітних планів для розвитку фармацевтичної галузі. І я вважаю, що з поставленим завданням ми впорались, тож у прийдешньому році будемо продовжувати працювати у цьому напрямі.

Щиро сподіваюсь, що 2022-й стане для всіх нас роком перемог, миру, добробуту та згуртованості. Хочу побажати вам впевнено дивитись у майбутнє, адже ми маємо всі підстави, щоб вірити у найкраще.

На нас, представників медичної і фармацевтичної сфери, покладають великі надії, тож ще раз хочу подякувати кожному за плідну роботу. І головне, пам'ятайте, що новий рік – це чудова нагода реалізувати свої задуми в успішні починання.

Зичу вам міцного здоров'я, професійних успіхів та сімейного добробуту.

З повагою та найкращими побажаннями
Володимир Костюк,
виконавчий директор АТ «Фармак»



НОВИНИ МОЗ



Україна запроваджує бустерну дозу вакцини проти COVID-19 для людей віком 60+

В Україні дозволили бустерну дозу вакцини проти COVID-19 для людей віком від 60 років, незалежно від того, якою вакциною вони щепилися. Літні люди зможуть отримати бустерну дозу щонайменше через 6 місяців після другої. Такі рекомендації Національної технічної групи експертів з імунізацій від 23.12.2021 були ухвалені наказом Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ) № 2976 від 31 грудня 2021 року. Отримати бустерну дозу люди віком понад 60 років можуть через 6 місяців із дати другого щеплення від COVID-19, оптимально в період від 6 до 9 місяців.

Для бустерної дози перевагу надаватимуть м-РНК-вакцинам – Moderna або Comirnaty від Pfizer-BioNTech, незалежно від того, якою вакциною була щеплена людина. Тим, хто отримав перші два щеплення вакциною CoronaVac від Sinovac Biotech, рекомендовано вводити бустерну дозу вакциною Pfizer. За відсутності мРНК-вакцин бустерну дозу можна зробити іншою вакциною згідно з дозволеними в Україні схемами.

Щоб отримати бустерну дозу, людина віком понад 60 років може записатися на щеплення у будь-який пункт чи центр вакцинації за єдиної умови, що із часу введення їй другої дози вже минуло 6 місяців. Перелік та контакти пунктів та центрів – на vaccination.covid19.gov.ua/list або за телефоном 0800 60 20 19.

Бустерну дозу в Україні вже можуть отримати медичні працівники та співробітники будинків інтернату. Станом на 3 січня 2022 року бустерну дозу отримали вже 5713 осіб.

Для людей, у яких через тяжкі супутні хвороби міг не сформуватися належний імунний захист після двох доз вакцини від COVID-19, є можливість отримати додаткову дозу вакцини. Вони можуть зробити третє щеплення через 28 днів після основного курсу. Додаткову дозу не слід плутати з бустерною. Вона рекомендована лише людям із проблемами з імунітетом

як частина основного курсу вакцинації. Її введення не впливає на термін дії COVID-сертифіката. Станом на 3 січня 2022 року додаткову дозу отримали вже 4 159 осіб.

Пілотний проєкт з аеромедичної евакуації продовжено на 2022 рік

Уряд продовжив пілотний проєкт з аеромедичної евакуації на 2022 рік та врегулював можливість використання всіх типів повітряних суден суб'єктів державної авіації для міжгоспітального транспортування пацієнтів з усіх куточків України. Ухвалена постанова дасть змогу розширити проєкт, який нині працює в Київській та Львівській областях, на інші регіони базування.

Пілотний проєкт з аеромедичної евакуації – це крок до забезпечення рівного доступу всіх громадян України до якісної медичної допомоги на спеціалізованому та високоспеціалізованому рівнях незалежно від місця їхнього проживання. Пілотні проєкти в Львівській і Київській областях фінансуються МОЗ України і є безоплатними для пацієнтів.

З фактичного моменту початку роботи в рамках проєкту з аеромедичної евакуації з 30 серпня по 29 грудня 2021 року було проведено 57 вильотів у Київській області. У Львівській області з 1 жовтня по 29 грудня 2021 року було здійснено 50 вильотів.

USAID та ЮНІСЕФ надали Україні холодове обладнання ультранизьких температур для зберігання вакцин проти COVID-19

Дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ) за підтримки Агентства США з міжнародного розвитку (USAID) доставив в Україну 14 морозильних камер для зберігання вакцин Pfizer за ультранизьких температур. Морозильні камери можуть одночасно зберігати близько 3 млн доз вакцин за ультранизьких температур до -86 °C.

При цьому 10 морозильних камер встановлять на національному складі ДП «УкрМедПостач» МОЗ України в Києві, 4 – вирушать до Харкова, Дніпра, Львова та Одеси і забезпечуватимуть збереження вакцин для цих і сусідніх областей.

«Наша ціль – максимальний захист українців від коронавірусної хвороби. Вакцинація і надалі залишається найдієвішим способом захисту від тяжкого перебігу COVID-19. Ми робимо все можливе, щоб вакцини були у вільному доступі для кожного, хто бажає щепитися. Надходження морозильних камер для зберігання вакцин посилить нашу спроможність протистояти пандемії», – заявив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко.

«Те, що сьогодні в Україну прибула нова партія американської державної допомоги в протидії COVID-19, показує ще один шлях подальшої підтримки України з боку США в загальносвітовій боротьбі з пандемією – у співпраці з МОЗ, ЮНІСЕФ і ВООЗ», – зауважив директор Місії USAID в Україні Джеймс Хоуп.

«ЮНІСЕФ продовжує підтримувати Україну в оновленні холодового ланцюга, щоб збільшити спроможність щодо зберігання вакцин від COVID-19. Допомога з морозильниками ультранизьких температур тим більше актуальна, що Україна очікує великі поставки мРНК вакцин наприкінці 2021-го – протягом 2022 року. Зберігання вакцин за необхідних температурних умов гарантує, що вони не втратять своєї ефективності і забезпечать найкращий захист від COVID-19», – сказав голова Представництва ЮНІСЕФ в Україні Мурат Шахін.

USAID вже виділив близько 10 млн доларів на підтримку вакцинації в Україні та передав майже 2,2 млн вакцин від COVID-19 Україні безпосередньо в рамках COVAX.

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

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

Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



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



Шановні колеги!

Щиро вітаю Вас із Новим роком та Різдвом Христовим!

Висловлюю глибоку подяку лікарям і медичним працівникам за самовіддану працю й прийняті виклики під час пандемії. І сподіваюся, що всі негаразди залишаться позаду, а прийдешній рік буде наповнений оптимізмом, новими досягненнями, успіхами і плідною спільною працею. Нехай ці свята стануть новим етапом, вісником змін на краще, здійсненням ваших мрій та сподівань. Бажаю вам, аби новий 2022 рік був щасливим, мирним і наповненим радісними подіями, у благополуччі та достатку. І найголовніше — бережіть себе і будьте здорові!

Олександр Доровський З ПОБАЖАННЯМИ
голова наглядової ради ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» **Здоров'я!**

Група компаній «Здоров'я»: підбиваємо підсумки 2021 року та дивимося в майбутнє

Група компаній «Здоров'я» впродовж 115 років впевнено крокує теренами фармацевтичного ринку, забезпечуючи українців якісними та доступними препаратами. Цьогоріч кількість препаратів у її продуктовому портфелі перетнула позначку 700 найменувань, серед яких 114 засобів містяться в переліку життєво необхідних, а 15 є оригінальними брендами. Сьогодні до групи компаній «Здоров'я» входять ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», ТОВ «ХФП «Здоров'я Народу», ТОВ «Фармекс Груп».

Головна мета діяльності та розвитку групи компаній «Здоров'я» – створення й виведення на фармацевтичний ринок якісних і доступних препаратів. Основними вимогами до розроблюваних лікарських засобів є висока якість та конкурентна перевага за фармакоекономічними показниками. З цією метою впроваджена та постійно вдосконалюється фармацевтична система контролю якості відповідно до нормативних вимог і світових стандартів. У структурі компанії є відділ контролю якості, до якого входять три лабораторії (аналітична, фізико-хімічна та мікробіологічна). Сьогодні в портфелі компанії «Здоров'я» наявні препарати всіх фармакотерапевтичних груп рецептурного та безрецептурного відпуску.

Щороку компанія «Здоров'я» виводить на ринок України ≈15 нових лікарських засобів. Наразі до реєстрації готуються 10 препаратів, які протягом наступного року мають надійти на ринок.

За більшістю препаратів проводяться дослідження біоеквівалентності, а також клінічні випробування. Компанія «Здоров'я» активно інвестує у дослідницький напрям, що дозволяє розширювати портфель препаратами з доведеною ефективністю. Це відіграє важливу роль в імпортозаміщенні, дозволяючи забезпечувати населення доступними та водночас ефективними аналогами зарубіжних препаратів.

У 2020 році компанія «Здоров'я» отримала ліцензію на виробництво гормональних спреїв. У 2021 році портфель компанії поповнився новинками.

■ **Беклометазон-Здоров'я** – спрей назальний, дозований; містить суспензію активної речовини (беклометазону дипропіонату) 50 мкг/дозу, по 180 доз. Препарат чинить потужну протизапальну та судинорозширювальну дію.

Показаний для профілактики та лікування цілорічного й сезонного алергічного риніту.

■ **Мометазон-Здоров'я** – спрей назальний, дозований, по 60 або 140 доз. Одна доза препарату містить мометазону фуорату 50 мкг.

Показаний для профілактики та лікування сезонного чи цілорічного алергічного риніту в дорослих і дітей віком від 2 років; як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками

гострих епізодів синуситів у дорослих (у т. ч. літнього віку) та дітей віком від 12 років; для лікування назальних поліпів і пов'язаних з ними симптомів, у т. ч. закладеності носа та втрати нюху, в пацієнтів віком від 18 років.

■ **Флутиказон-Здоров'я** – спрей назальний, 30 або 120 доз. Одна доза містить флутиказону пропіонату 50 мкг. Флутиказону пропіонату чинить виражену протизапальну дію. Препарат знаходиться на завершальній стадії реєстрації.

Показаний для профілактики та лікування цілорічних і сезонних алергічних ринітів. Слід використовувати мінімальну дозу, достатню для отримання терапевтичного ефекту.

■ **Тіо-Нормік** – розчин по 2 і 4 мл; 1 мл препарату містить морфоліневої солі тіазотної кислоти – 25 мг. Фармакологічний ефект зумовлений протизапальною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та імуномодулювальною дією тіазотної кислоти.

Показаний для комплексного лікування ішемічної хвороби серця: стенокардії, інфаркту міокарда, постінфарктного кардіосклерозу; як додатковий засіб у терапії серцевих аритмій; для комплексного лікування хронічного / алкогольного гепатиту, фіброзу та цирозу печінки.

■ **Алопуринол-Здоров'я** – таблетки по 100 та 300 мг.

Алопуринол і його основний метаболіт оксипуринол знижують рівень сечової кислоти в плазмі крові та сечі шляхом інгібування ксантиноксидази.

Показаний для зменшення утворення сечової кислоти та її солей при підтвердженню накопиченні цих солей (наприклад, подагричний артрит, подагричні тофуси, нефролітіаз) або тоді, коли існує передбачуваний клінічний ризик їхнього накопичення (наприклад, лікування зловиясних новоутворень може потенційно спричинити гостру сечовислову нефропатію).

■ **Альбендазол-Фармекс** – 1 таблетка містить альбендазолу 400 мг.

Антипротозойний та антигельмінтний лікарський засіб із групи бензimidазолу карбонату. Препарат діє як на кишкові, так і на тканинні паразити у формі яєць, личинок і дорослих гельмінтів.

Показаний для лікування більшості кишкових форм гельмінтозів (ентеробіоз, анкілостомоз і некатороз, гіменолепідоз, теніоз, стронгілоїдоз, аскаридоз, трихоцефаліоз, клонорхоз, опісторхоз, лямблійоз). ■ **Слабігель-Здоров'я** – гель ректальний, що містить доктуату натрію (0,12 г на 10 г препарату). Лікарський засіб діє локально в прямій кишці, затримуючи рідину у фекальних масах, що, своєю чергою, збільшує їхній об'єм. Сприяє пом'якшенню та полегшенню просування калових мас, стимулює рефлекс дефекації.

Показаний для симптоматичного лікування періодичних закрепів, підготовки до ендоскопічного дослідження прямої кишки. Час настання ефекту – 5-20 хв після введення.

■ **Вітамін D3** – таблетки по 5600, 4000, 2000 МО.

Вітамін D3 бере участь у більшості обмінних процесів в організмі.

Показаний за дефіциту вітаміну D3 (недостатнє надходження, порушення всмоктування при захворюваннях кишечника та печінки, за проживання в районах із низькою інсоляцією); для профілактики і лікування рахіту; при остеомалії та захворюваннях кісток унаслідок порушення метаболізму кальцію (гіпопаратиреоз); у разі захворювань шкіри (псоріаз, екзема, гіперкератоз).

Експорт до країн далекого зарубіжжя: результати 2021 року

У грудні 2021 року отримано сертифікат Європейсько-Азіатського економічного співтовариства, що надає можливість здійснювати постачання препаратів до Казахстану, Киргизстану, Білорусі, Вірменії на постійній основі та брати участь у державних закупівлях від Міністерств охорони здоров'я цих країн.

Ірак. На підставі сертифіката реєстрації виробника ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «Фармекс Груп» у Міністерстві охорони здоров'я Республіки Ірак були виведені на ринок 20 нових препаратів (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» – 14 препаратів, ТОВ «Фармекс Груп» – 6 препаратів). Протягом 2021 року було здійснено планові постачання препаратів – антикоагулянтів на підставі виграного тендера.

Ємен. Виграно державні тендери на постачання медикаментів. Планові поставки протягом 2021 року (розширення номенклатури).

Монголія. Виграно тендер Міністерством охорони здоров'я Монголії – противірусні препарати, що забезпечили фармацевтичний ринок Республіки Монголія в повному обсязі. На ринок вийшли 4 нові препарати (ТОВ «ХФП «Здоров'я Народу», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»).

Здійснено постачання лікарських засобів, що входять до списку препаратів, які використовуються при лікуванні COVID-19, до Республік Узбекистан, Молдова, Киргизстан, Таджикистан, а також Вірменії.

У червні 2021 року компанія взяла участь у міжнародній виставці Arab Health 2021 у Дубаї (ОАЕ). Проведено переговори з метою ознайомлення із процедурою реєстрації у країнах Близького Сходу для потенційного виходу на ринок; укладено договори на постачання наркотичних препаратів виробництва ТОВ «ХФП «Здоров'я Народу» до Республік Ємен та Ірак.

У 2021 році компанія «Здоров'я» отримала нагороду «Найкраще підприємство України 2020» у рейтингу «Зірка якості».

Плани на 2022 рік

Компанія «Здоров'я» планує нарощувати інвестиції для розвитку технологій виробництва, навчання персоналу, збільшення асортименту нових препаратів і впровадження інноваційних лікарських форм. Також проводиться переоснащення цехів новим обладнанням. На 2022 рік рекомендовано до розгляду на етап розробки та реєстрації 65 препаратів.

Також у планах відвідування міжнародних фармацевтичних виставок DUPHAT 2022 в ОАЕ, Arab Health 2022 в ОАЕ, MedExpo Kyrgyzstan 2022 у Киргизії, Vietnam Medi-Pharm 2022 у В'єтнамі.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



Еутирокс

Оригінальний левотироксин

NEW



Удосконалена формула^{1,2,3}



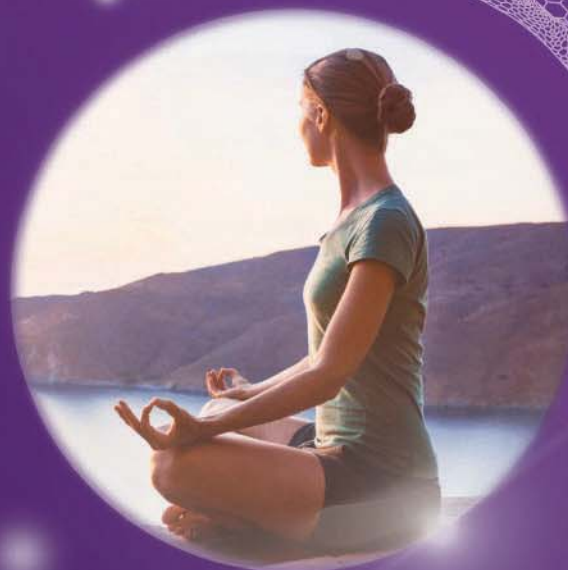
Відповідність сучасним^{1,2,3}
специфікаційним вимогам



Унікальна лінійка
з 6 дозувань⁴



Інноваційна система
захисту від фальсифікації⁵



ЛЕГКО ПРИЗНАЧАТИ – ЗРУЧНО ТИТРУВАТИ!

MERCK

acino

Скорочена інструкція

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики

Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; допоміжні речовини: маніт (E421); крохмаль кукурудзяний; желатин; натрію кроскармеллоза; кислота лимонна безводна; магнію стеарат. 1 таблетка містить левотироксин натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ H03A A01. Фармакологічні властивості. Симптоматичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Перетворюється на Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах, і як ендогенний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. Показання. Еутирокс 25–200 мкг. Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. Як заміна терапії при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Еутирокс 25–100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Еутирокс 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надиркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. Комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. Побічні реакції. Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, припливи; головний біль, безсоння, відчуття тривоги, посвдотумор мозку, тремор; блювання, діарея, зменшення маси тіла; підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судороги; підвищення температури тіла, розлади менструального циклу. При підвищеній чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, задишку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіоневротичного набряку (набряк Квінке), (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р.п. UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. Виробник. Мерк Хелска КГГА. Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. 1. Concordet, D., Gandia, P., Montastruc, J.L. et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 58, 827–833 (2019). 2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 96–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169–174. 3. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. Curr Med Res Opin. 2019 Jan;35(1):147–150. 4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕУТИРОКС UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 5. Внутрішня інформація компанії Merck.

UA-EUTH-IMI-082021-032

UA-EUT-00008

U. Gottwald-Hostalek, Y. Tayrouz, Німеччина

Клінічний досвід практичного застосування нового складу левотироксину, розробленого для задоволення нових і жорсткіших регуляторних вимог

Цілі: новий склад LT4 (Еутирокс – LT4 NF), який був розроблений з урахуванням нових нормативних стандартів, замінив попередній склад (LT4 OF) у низці країн. Ми оцінили можливість виникнення проблем переносимості/безпеки при переході, аналізуючи спонтанні повідомлення про небажані явища (НЯ) до і після переходу.

Методи: ми розглянули спонтанні повідомлення про небажані явища (НЯ) з 18 країн, сформовані на основі індивідуальних звітів з безпеки (ІЗБ), поданих до глобальної бази даних фармацевтичної компанії-спонсора за один рік до/після переходу.

Висновки: у 18 країнах не було виявлено жодних нових проблем безпеки щодо оновленого складу препарату LT4. Слід надати пацієнтам усю необхідну інформацію та підкреслити необхідність дотримання стандартного лікування захворювання щитоподібної залози.

Сучасна стратегія ведення гіпотиреозу ґрунтується на замісній терапії тиреоїдними гормонами при використанні левотироксину (LT4) з титруванням дози для підтримки рівня тиреотропіну (тиреотропного гормону, ТТГ) у межах встановленого діапазону нормальних еутиреїдних значень [1, 2]. Гомеостатична регуляція функції щитоподібної залози відбувається так, що незначні відмінності в циркулювальному рівні тироксину (Т4) зумовлюють значно більші (аж у 10 разів) і протилежні зміни рівня ТТГ. Саме тому незначні зміни дози LT4 можуть мати клінічно значимий вплив на функцію щитоподібної залози, потенційно спричиняючи дисбаланс гормонів щитоподібної залози. Регуляторні органи в усьому світі визнали LT4 «лікарським засобом із вузьким терапевтичним діапазоном», у результаті чого було висунуто суворіші вимоги щодо вмісту активних інгредієнтів і біоеквівалентності різних доз [3, 4].

До складу існуючого препарату LT4 під назвою Еутирокс було внесено зміни, щоб відповідати цим новим вимогам (далі – LT4 NF); основні відмінності між двома складами полягають у заміні допоміжної речовини в складі LT4 OF (лактози) на маніт із додаванням незначної кількості лимонної кислоти, що дозволяє збільшити стабільність діючої речовини в таблетках LT4 [5]. Відповідно до нових вимог, еквівалентна біодоступність була підтверджена при порівнянні як з існуючим препаратом, так і між різними дозами нової форми препарату [5]. Однак існує необхідність в оцінці терапевтичного профілю цього препарату в умовах стандартної клінічної практики. В попередньому звіті вивчали безпеку та переносимість LT4 NF у Франції – першій країні, в якій було випущено препарат, використовуючи інформацію з бази даних фармаконагляду, яку має спонсор [6]. Наразі препарат LT4 NF доступний за рецептом у багатьох країнах. У цій статті описано поширеність та характеристики небажаних явищ (НЯ), внесених до глобальної бази даних безпеки компанії протягом 12-місячного періоду постреєстраційного застосування LT4 NF до та після переходу на новий склад у 18 країнах.

МЕТОДИ

НЯ протягом року до та після переходу на новий склад LT4

Інформація про НЯ була отримана з 18 країн – Австрії, Бельгії, Болгарії, Колумбії, Хорватії, Чеської Республіки, Німеччини, Угорщини, Латвії, Люксембурга, Нідерландів, Польщі, Португалії, Румунії, Словаччини, Словенії, Швейцарії та Туреччини.

ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу не було виявлено чіткого чи послідовного збільшення частоти отримання спонтанних повідомлень про НЯ після впровадження LT4 NF у 18 країнах.

Для форми LT4 NF лактозу було замінено на маніт як допоміжну речовину з метою усунення реакції Майєра між вмістом LT4 в таблетці та лактозою з метою досягнення фізичної стабільності, необхідної для відповідності новим стандартам специфікації [5]. Оскільки LT4 має вузький терапевтичний індекс, незначні зміни дози LT4 можуть спричинити вимірювані зміни рівня ТТГ [10]. Дві досліджені форми випуску відповідали суворим критеріям біоеквівалентності [5]. Неможливо виключити ймовірність того, що для деяких пацієнтів більша стабільність таблеток LT4 NF забезпечує доставку дещо іншої дози порівняно з попереднім складом таблеток LT4 OF [11]. Слід регулярно перевіряти функцію щитоподібної залози в людей з гіпотиреозом і відповідно коригувати дозу LT4, щоб уникнути дисбалансу гормонів щитоподібної залози [2, 12, 13]. Отже, будь-які порушення функції щитоподібної залози, пов'язані з таким переходом, слід коригувати за допомогою стандартної терапії пацієнта.

Наостанок необхідно зазначити, що загалом частота, характер, а також ступінь тяжкості НЯ до та після переходу за попереднього на новий склад LT4 були зіставними. Також слід зауважити, що не було виявлено нових загроз безпеці при застосуванні LT4, однак упровадження нової форми випуску може бути проблемою для деяких пацієнтів. Важливо, щоб лікарі поінформували пацієнтів про причини переходу, схожість (біоеквівалентність) та відмінності (в допоміжних речовинах) різних складів препарату, одночасно продовжуючи перевірку функції щитоподібної залози та періодично коригуючи дозу LT4 в звичайний спосіб.

Примітка
Еутирокс – це зареєстрована торгова марка компанії «Мерк Хелскеа КГаА» (Merck Healthcare KGaA), Дармштадт, Німеччина.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.
[Gottwald-Hostalek U., Tayrouz Y. Real world clinical experience with a new formulation of levothyroxine engineered to meet new and stricter regulatory requirements. Current Medical Research and Opinion. 2021. DOI: 10.1080/03007995.2021.1978959.](#)

UA-EUTH-PUB-012022-047



Таблиця 1. Найпоширеніші серйозні та несерйозні НЯ, пов'язані з дисбалансом гормонів щитоподібної залози							
НЯ (термін MedDRA)	LT4 OF				LT4 NF		
	несер-йозне	сер-йозне	% усіх НЯ		несер-йозне	сер-йозне	% усіх НЯ
Стани, пов'язані з гіпотиреозом:							
• підвищення рівня ТТГ у крові	109	1	17,4		43	4	13,7
• гіпотиреоз	29	9	6,0		14	16	8,7
Стани, пов'язані з гіпертиреозом:							
• зниження рівня ТТГ у крові	54	2	8,8		14	1	4,4
• гіпертиреоз	1	37	6,0		0	35	10,2
• підвищення рівня FT4	18	0	2,8			–	
Інші відхилення показників функції щитоподібної залози:							
• відхилення рівня ТТГ у крові	33	1	5,4	13	13	0	3,8
• відхилення показників функції щитоподібної залози	30	0	4,7		19	0	5,5
Проблеми з підбором дози:							
• пропускання прийому дози препарату	27	0	4,3		9	0	2,6
• передозування	20	2	3,5			–	
• застосування неправильної дози	21	0	3,3			–	
Проблеми, пов'язані з препаратом:							
• претензія до якості препарату		–			40	0	10,2
• незвичайний смак препарату		–			19	0	5,5
• неправильна техніка в процесі використання препарату		–			14	0	4,1
<i>Примітка: зазначені НЯ – це 10 найпоширеніших НЯ попередньої форми левотироксину (LT4 OF та LT4 NF відповідно), згрупованих у довірливі описові категорії. Пусті клітинки (–) позначають НЯ, які не входили до 10 найпоширеніших для цього складу препарату.</i>							

Примітка: зазначені НЯ – це 10 найпоширеніших НЯ попередньої форми левотироксину (LT4 OF та LT4 NF відповідно), згрупованих у довільні описові категорії.
Пусті клітинки (–) позначають НЯ, які не входили до 10 найпоширеніших для цього складу препарату.

Таблиця 2. 10 найпоширеніших НЯ з будь-яких причин для кожного складу препарату						
НЯ (термін MedDRA)	LT4 OF			LT4 NF		
	несерйозне	серйозне	% усіх НЯ	несерйозне	серйозне	% усіх НЯ
Вплив на матір під час вагітності	337	1	7,6		–	
Втомлюваність	151	4	3,5	172	15	3,7
Підвищення рівня ТТГ у крові	93	0	2,1		–	
Збільшення маси тіла	84	1	1,9		–	
Алопеція	73	2	1,7		–	
Запаморочення	66	4	1,6	144	11	3,0
Головний біль	63	4	1,5	182	14	3,8
Погане самопочуття	61	2	1,4		–	
Прискорене серцебиття	56	7	1,4	143	13	3,1
Нудота	56	5	1,4	118	10	2,5
Гіпергідроз		–		120	1	2,4
Діарея		–		97	5	2,0
Реакція на допоміжну речовину		–		90	5	1,9
Неспокій		–		90	4	1,8
Нездужання		–		90	4	1,8

Примітка: зазначені НЯ – це 10 найпоширеніших НЯ попередньої форми левотироксину (LT4 OF та LT4 NF відповідно), згрупованих у довільні описові категорії.
Пусті клітинки (–) позначають НЯ, які не входили до 10 найпоширеніших для цієї форми випуску.

Таблиця 3. Детальна інформація про НЯ в ІЗБ, у яких зазначалося про перехід на LT4 NF		
	Перехід з LT4 OF на LT4 NF	Перехід із будь-якого іншого препарату LT4 на LT4 NF
Кількість несерйозних НЯ	123 (76% усіх НЯ)	85 (79% усіх НЯ)
	30 медично підтверджених	36 медично підтверджених
	93 медично підтверджених	49 медично не підтверджених
Кількість серйозних НЯ	38 (24% усіх серйозних НЯ)	23 (21% усіх серйозних НЯ)
	3 медично підтверджених	5 медично підтверджених
	35 медично не підтверджених	18 медично не підтверджених
Час до розвитку НЯ після отримання дози препарату	Зазначено для 46 НЯ	Зазначено для 31 НЯ
	Діапазон: 1 день – 1 рік	Діапазон: 27 днів – 3 роки
	Середнє: 4,2 міс	Середнє: 5,7 міс
	Медіана: 4,0 міс	Медіана: 5 міс
Віковий розподіл	Зазначено для 92 НЯ	Зазначено для 57 НЯ
	Діапазон: 0–89 років	Діапазон: 30–85 років
	Середнє: 56,5 року	Середнє: 54,9 року
	Медіана: 58 років	Медіана: 55,5 року
Жінки/чоловіки (%)	92/8%	89/11%
НЯ, смертельні чи небезпечні для життя		
Причинно-наслідковий зв'язок, визначений компанією	Відсутність підозри: 50%	Відсутність підозри: 26%
	Підозра: 23%	Підозра: 29%
Результат НЯ (кількість НЯ)		
Одужання	28 (17%)	21 (19%)
Відсутність одужання	35 (22%)	19 (18%)
Не зазначено / невідомо	98 (61%)	68 (63%)

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

Сучасний погляд на роль селену в менеджменті автоімунних захворювань щитоподібної залози

Тиреоїдна патологія є найчастішою в структурі ендокринних захворювань. Схожа тенденція збережеться й у наступні роки, оскільки за останнє десятиліття відзначають неухильне збільшення поширеності захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). До класичних органоспецифічних автоімунних захворювань належать дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса) й автоімунний тиреоїдит (АІТ). Імунологічні порушення спостерігаються і при інших захворюваннях ЩЗ (наприклад, підгострому тиреоїдиті, нетоксичному вузловому зобі та папілярному раку), однак у цих випадках вони вторинні.

З початку ХХІ ст. АІТ діагностується набагато частіше, ніж раніше. Явне наростання поширеності АІТ останнім часом може бути наслідком покращення методів його діагностики та більшої настороженості лікарів. У світлі сучасної екологічної ситуації, що сприяє збільшенню частоти автоімунних захворювань, АІТ і хвороба Грейвса набули ще більшого значення (Ragusa F. et al., 2019).

Хронічний АІТ у стані еутиреозу чи гіпотиреозу – одне з найчастіших захворювань ЩЗ, на яке страждають >10% жінок і 2% чоловіків. Запропоновано декілька гіпотез патогенезу цього захворювання (в т. ч. із генетичними передумовами до його розвитку).

Відсутність на сьогодні патогенетичної терапії АІТ на ранніх стадіях його розвитку не може бути підґрунтям для заперечення наявності самого захворювання. Справді, в арсеналі лікаря наразі немає препаратів, за допомогою яких (з позицій доказової медицини) можна вплинути на початковій стадії автоімунного процесу. Однак, спостерігаючи за прогресом досліджень останніх років у галузі імунології та молекулярної біології, слід очікувати на розробку нових методів і лікарських препаратів, які дозволять активно впливати на стабілізацію найбільш ранніх проявів розвитку і навіть на профілактику автоімунних захворювань, у т. ч. АІТ, хвороби Грейвса.

За наявності тиреотоксичної фази АІТ доцільним є призначення симптоматичних засобів (бета-блокаторів, седативних тощо) в більшості випадків без використання тиреостатиків. У разі явищ гіпотиреозу призначають препарати гормонів ЩЗ. Водночас питання про доцільність застосування цих засобів при АІТ у стані еутиреозу залишаються дискусійними. Раніше рекомендували призначення кортикостероїдів у досить великих дозах з метою впливу на автоімунні процеси (особливо на гуморальний імунітет). На сьогодні чітко встановлена неефективність використання кортикостероїдів при АІТ. З огляду на те що автоімунна агресія визнана ключовим чинником, який спричиняє деструкцію тиреоїдної тканини з неминучим подальшим розвитком гіпотиреозу, вплив на автоімунний процес є суттю ведення АІТ.

Результати фундаментальних досліджень з біохімії, молекулярної фармакології та клінічної медицини дозволяють стверджувати, що під час профілактики і лікування захворювань ЩЗ, а також інших йододефіцитних станів слід урахувати нерозривний зв'язок обміну йоду в організмі з метаболізмом інших мікроелементів – насамперед селену як основного молекулярного синергіста йоду, що має важливе значення у функціонуванні ЩЗ (Jaminet P., 2011).

На сьогодні доведено, що дефіцит селену належить до чинників розвитку захворювань ЩЗ. Найбільша кількість досліджень останніх років присвячена вивченню ролі дефіциту селену в розвитку автоімунних захворювань ЩЗ, зокрема АІТ, хвороби Грейвса, ендокринної офтальмопатії, а також оцінці ефективності застосування селеновмісних препаратів при цих патологічних станах (Пашковська Н.В., 2017).

Зниження рівня селену в сироватці крові асоціюється з такими патологічними змінами в ЩЗ, як збільшення її об'єму, наявність гіпоехогенності – ультрасонографічної ознаки лімфоїдної інфільтрації ЩЗ, вузлових або колоїдних утворень (Ventura M. et al., 2017). Крім того, селен бере участь в антиоксидантному захисті тиреоцитів та активації тиреоїдних гормонів, регулює процеси апоптозу. Експериментальними дослідженнями доведено, що навіть за умов адекватного надходження йоду до організму тривалий

дефіцит селену зумовлює некроз і фіброз ЩЗ (Liu Y. et al., 2013). Біологічні ефекти селену на ендокринну систему проявляються шляхом експресії ≈ 30 селенопротеїнів, активним центром яких є селен. Механізми впливу більшості селенопротеїнів на функцію ЩЗ розшифровані відносно нещодавно. Так, тироксин-5-дейодиназа активує процес перетворення тироксину в трийодтиронін, тиреодоксин-редуктаза каталізує відновлення тиреодоксину, глутатіонпероксидаза здійснює антиоксидантний захист клітин від негативного впливу перекису водню, селенопротеїн N сприяє перенесенню і зниженню концентрації перекису водню, селенопротеїн Р здійснює транспорт селену й антиоксидантний захист (Rayman M.P., 2012).

Одна із причин неможливості повної ліквідації захворювань, спричинених нестачею йоду, шляхом лише йодної профілактики полягає у тому, що дефіцит селену обумовлює зниження синтезу ферментів, які беруть участь в активації та регуляції балансу тиреоїдних гормонів. Додатковий прийом йоду не компенсує цього дефекту. Отримані нещодавно дані пояснюють, чому в експериментальних дослідженнях із селеновою недостатністю знижувалася конверсія тироксину в трийодтиронін із подальшим розвитком симптомів гіпотиреозу (Kobayashi R. et al., 2021). З огляду на механізм дії дейодиназ можна дійти висновку, що прийом левотироксину з метою ліквідації дисбалансу тиреоїдних гормонів на тлі дефіциту селену буде менш ефективним, оскільки селен потрібний для периферичної активації тироксину (Kawai M. et al., 2018).

За дефіциту селену посилюється цитотоксична дія перекису водню (як побічного продукту синтезу тиреоїдних гормонів) на тканину ЩЗ. Вплив цього патологічного чинника може провокувати зростання титру антитіло тиреоїдних антитіл (до тиреоїдної пероксидази (ТПО), тиреоглобуліну), отже, спричинити розвиток автоімунних тиреопатій.

Україна як континентальна держава зазнає постійного впливу дефіциту селену в ґрунті (Караченцев Ю.І. та співавт., 2013). У сільському господарстві використовуються синтетичні добрива на основі сірки та фосфору, які ще більше збіднюють ґрунт за вмістом селену. Саме тому ліквідувати дефіцит цього мікроелемента за допомогою продуктів харчування практично неможливо. Згідно з рекомендацією Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (США), організм дорослої людини потребує у середньому 70 мкг/добу селену для чоловіків і 55 мкг/добу для жінок. Більшістю дослідників споживання до 350-400 мкг селену розглядається як безпечна добова доза.

Згідно з даними європейського дослідження, показник рівня селену в сироватці крові перебував у межах 63-100 мкг/л (при нормі 120 мкг/л), що відповідає помірного дефіциту селену на європейському континенті (Stoffaneller R., Morse N.L., 2015). Дослідження цього питання, проведені на регіональному рівні, підтвердили дефіцит селену у Волинській, Івано-Франківській, Сумській, Чернігівській і Київській областях. Проблема полягає також у вкрай низькій інформованості населення про існування дефіциту селену та його наслідки щодо впливу на функцію ЩЗ і організм загалом. Поєднаний дефіцит йоду та селену посилює проблему йодної недостатності в Україні, що знаходить своє відображення в структурі захворюваності ЩЗ: на сьогодні спостерігають збільшення частоти не лише гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ЩЗ, а й автоімунних тиреопатій.



В.І. Паньків

A. Moghaddam і співавт. (2020) встановили необхідність урахувати вміст селену в пацієнтів із COVID-19. Результати проведеного дослідження підтверджують уявлення про важливу роль селену в період реконвалесценції таких хворих і доцільність додаткового прийому селену.

За вмістом на грам тканини ЩЗ селен посідає перше місце серед усіх органів людини. Селеноцистеїновмісні протеїни експресовані в ЩЗ здебільшого в тиреоцитах: три форми глутатіонпероксидаз (сGPx, рGPx, PH-GPx), 5-дейодиназа 1 типу, селенопротеїн Р.

Декілька механізмів впливу селену на розвиток автоімунної патології ЩЗ описано в літературі. Регулювальна роль селену полягає у дейодуванні тиреоїдних гормонів (дейодинази), крім того, селен за допомогою глутатіонпероксидази 1 та 3 типів нейтралізує активність H_2O_2 , що продукується в значній кількості при синтезі тиреоїдних гормонів, підтримуючи окисний баланс у тиреоцитах.

Після встановлення фізіологічного значення селену та селеновмісних протеїнів у функціонуванні ЩЗ особливий інтерес зумовлює вивчення впливу сполук мікроелемента на перебіг і прогноз автоімунних захворювань ЩЗ.

Так, згідно з даними декількох досліджень, проведених останніми десятиліттями, було відзначено статистично значиме зниження рівня антитіл до ТПО на тлі прийому 200 мкг селену (Duntas L.H. et al., 2003; Mazokopakis E.E. et al., 2007).

Сліпе плацебо-контрольоване проспективне випробування, проведене R. Gartner і співавт. (2002), продемонструвало, що застосування селену у вигляді селенату натрію в добовій дозі 200 мкг упродовж 3 міс у хворих на АІТ супроводжується статистично достовірним зниженням концентрації антитіл до ТПО порівняно із групою хворих, які отримували плацебо. Вміст тиреотропного гормону (ТТГ), вільних тироксину та трийодтироніну в сироватці крові обох груп залишався без змін.

В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому проспективному дослідженні протягом 3 міс вивчався вплив препарату селенометіоніну в добовій дозі 200 мкг або плацебо в поєднанні з левотироксином (у дозах, необхідних для підтримання ТТГ крові в межах 0,3-2,0 мкМО/л) (Duntas L.H. et al., 2003). У хворих на АІТ, які отримували селеновмісний препарат, рівень антитіл до ТПО через 3 міс знизився на 46% ($p < 0,0001$), а через 6 міс – на 55,5%. У хворих, які отримували плацебо, зниження відповідних показників становило 21% через 3 міс і 27% – через 6 міс.

У більшості з проведених подальших досліджень селен призначали у формі селенометіоніну чи селеніту натрію (50-200 мкг/добу) протягом 3-12 міс. Практично в усіх випробуваннях продемонстроване зниження рівнів антитіл до ТПО вже через 3 міс, причому зазначена динаміка зберігалася при подальшому прийомі препаратів. Слід зазначити, що зниження рівнів антитіл було значимішим в осіб, які мали їх вищий початковий титр. Також на тлі прийому селеновмісних препаратів поряд зі зниженням рівнів антитіл до ТПО встановлено покращення ехоструктури ЩЗ (Duntas L.H. et al., 2015).

Інтегральна оцінка результатів найвагоміших клінічних досліджень щодо цього питання наведена в опублікованому в грудні 2016 року метааналізі J. Wichman і співавт. До підсумкового систематичного огляду авторами було включено 16 контрольованих досліджень. Оцінювалася ефективність застосування селеновмісних препаратів через 3, 6 та 12 міс від початку лікування АІТ. Результати аналізу продемонстрували, що завдяки застосуванню сполук селену в хворих, які вже перебували на замісній терапії левотироксином, відбувалося достовірне зниження рівнів антитіл до ТПО через 3, 6 та 12 міс, тоді як рівні антитіл до тиреоглобуліну

заснавали статистично значимого зниження тільки через 12 міс від початку лікування.

Аналогічних висновків дійшли E.I. van Zuuren і співавт. (2014). Метааналіз 9 клінічних досліджень, проведений науковцями, довів, що прийом селену асоціюється зі значним зниженням титру антитіл до ТПО через 6 і 12 міс лікування й титру антитіл до тиреоглобуліну через рік. Окрім того, було продемонстровано, що пацієнти, які отримують селеномісні препарати, мають вищі шанси щодо поліпшення настрою і самопочуття. Останній факт заслуговує на особливу увагу з огляду на те, що частка пацієнтів із гіпотиреозом (за різними даними, 5-10%) виявляє невдоволення від лікування навіть за умов нормалізації рівня ТТГ, при цьому збільшення дози левотироксину не впливає на покращання якості життя хворих та зменшення проявів депресії. Зниження активності селенозалежних дейодиназ, зокрема за рахунок дефіциту селену, супроводжується клітинним гіпотиреозом. У таких випадках терапія винятково препаратами левотироксину, ймовірно, може бути недостатньо ефективною, оскільки обмежений процес утворення активного трийодтироніну на тканинному рівні (Pashkovska N.V., 2016).

У нещодавньому метааналізі (Zuo Y. et al., 2021) проведено оцінку рандомізованих контрольованих досліджень щодо рівнів селену та впливу додаткового призначення селену в пацієнтів з аутоімунними захворюваннями ЩЗ із включенням джерел, опублікованих у період із січня 2000 по листопад 2020 року. Результати метааналізу довели, що рівень вільного трийодтироніну в сироватці крові в пацієнтів був достовірно знижений після прийому селену порівняно з лікуванням плацебо (MD= -0,40; 95% довірчий інтервал (ДІ) -0,70-0,10; Z=2,61; p=0,009). Рівні вільного тироксину в сироватці крові та рівні АТ-ТПО також були достовірно знижені (MD= -0,76; 95% ДІ від -1,58 до -0,07, Z=1,79, p=0,07 та MD= -150,25, 95% ДІ від -204,06 до -96,43, Z=5,47, p<0,00001 відповідно). Рівні ТТГ (MD=0,06; 95% ДІ від -0,53 до 0,66; Z=0,21; p=0,83) і рівні антитіл до тиреоглобуліну (MD=17,19; 95% ДІ від -254,86 до 289,25; Z=0,12; p=0,90) істотно не відрізнялися між експериментальною та контрольною групою. Зроблено висновок, що препарати селену є ефективними при лікуванні хворих з аутоімунною тиреоїдною патологією, достовірно знижували рівні FT_3 , FT_4 і антитіл до ТПО в таких пацієнтів. Проаналізовані результати свідчать про те, що рівень селену має вагомий вплив на аутоімунну тиреоїдну патологію, а додаткове призначення селену чинить позитивний вплив на перебіг захворювання.

В іншому метааналізі (Schomburg L., 2021) зазначається, що належне забезпечення селеном є передумовою для адекватної імунної відповіді. Біомаркери вмісту селену в організмі знижуються під час вагітності, при тяжких захворюваннях або COVID-19, досягаючи критично низьких концентрацій, при цьому зростає ризик виникнення аутоімунних захворювань. Позитивний вплив на імунну систему спостерігається за додаткового застосування препаратів селену при аутоімунних захворюваннях ЩЗ, а також у період одужання після тяжких захворювань. Автори зазначають, що додаткове призначення селену є ефективним способом уникнути дефіциту селену, зменшуючи в такий спосіб ризик аутоімунних захворювань та покращуючи перебіг захворювання.

Метою проспективного дослідження SETI (Pirola I. et al., 2020) було оцінити вплив добавок селену на рівні ТТГ й інтерферон- γ -індуцибельні хемокини (CXCL9, CXCL10, CXCL11) у 50 пацієнтів зі субклінічним гіпотиреозом, спричиненим тиреоїдитом Хашимото. Вони отримували 83 мкг селенометіоніну на добу перорально протягом 4 міс. Середній вік пацієнтів (43 жінки та 7 чоловіків) становив $43,9 \pm 11,8$ року. Наприкінці дослідження еутиреоз відновився в 48,9% учасників. Значимих змін антитіл до ТПО, CXCL9, CXCL10, CXCL11 та йоду не відбувалося. Рівні ТТГ

були повторно перевірені через 6 міс після відміни селенометіоніну: 83,3% пацієнтів залишалися в стані еутиреозу. Дослідження SETI підтверджує, що нетривалий курс призначення селенометіоніну сприяє нормалізації рівня ТТГ у сироватці крові, яка зберігається через 6 міс після відміни селену в половини пацієнтів зі субклінічним гіпотиреозом унаслідок хронічного АІТ.

У роботах останніх років продемонстровано ефективність селеномісних препаратів при хворобі Грейвса – органоспецифічному аутоімунному захворюванні, що характеризується стійкою патологічною гіперсекрецією тиреоїдних гормонів унаслідок вироблення стимулювальних аутоантитіл до рецепторів ТТГ (рТТГ). Визначено низку можливих механізмів, за допомогою яких селен може позитивно впливати на перебіг хвороби Грейвса: гальмівний вплив експресії молекул HLA-DR на тиреоцитах; суттєве зниження концентрації антитіл до рТТГ і антитіл до ТПО; запобігання порушенню регуляції клітинного імунітету і функції В-клітин; нейтралізація активних форм кисню та пригнічення окислювально-відновних процесів, необхідних для активації, диференціювання і дії лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, природних клітин-кілерів, які беруть участь в орбітальному запаленні; інгібування експресії прозапальних цитокінів; гальмування синтезу простагландинів і лейкотрієнів (Dharmasena A., 2014).

Доведено, що в осіб із хворобою Грейвса відзначається негативна кореляційна залежність між рівнем антитіл до рТТГ і плазматичною концентрацією селену (Wertebuch T. et al., 2007), а призначення сполук селену покращує перебіг цього захворювання (Winther K.H. et al., 2015).

Зокрема, в пацієнтів із хворобою Грейвса, які живуть у Хорватії (регіоні з найнижчим споживанням селену в Європі), здійснено порівняльну оцінку ефективності застосування метимазолу з комбінованим призначенням метимазолу та селену в дозі 60 мкг/добу. Встановлено, що внаслідок лікування в суб'єктів поряд зі зростанням плазматичної концентрації селену достовірно суттєвіше (порівняно з контрольною групою) підвищувалася еритроцитарна активність GPx. Слід зауважити, що еутиреоїдний статус був досягнутий швидше в групі осіб, котрі отримували комбіновану терапію метимазолом і селеном (Bacic-Vrca V. et al., 2004).

Невдовзі очікуються результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого багатоцентрового клінічного дослідження GRASS, метою якого є вивчення ефективності застосування селену в комплексному лікуванні хвороби Грейвса. Пацієнти отримували селен у добовій дозі 100 мкг від 24 до 30 міс. Окрім впливу на клінічні прояви захворювання, показники тиреоїдного гомеостазу, вивчають

динаміку рівня антитіл до рТТГ, очні симптоми та якість життя хворих на тлі прийому селену (Bednarczuk T., Schomburg L., 2020).

Останнім часом опубліковані дані щодо ефективності препаратів селену в комплексному лікуванні хворих на ендокринну офтальмопатію (офтальмопатію Грейвса), що являє собою органоспецифічне аутоімунне захворювання, яке характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією ретробульбарної клітковини, екстраокулярних м'язів та проявляється різним ступенем екзофтальму й офтальмопарезу. Як продемонстрували результати контрольованого дослідження, рівень селену особливо низький у пацієнтів із хворобою Грейвса при поєднанні з офтальмопатією, а це, на думку авторів, може свідчити про те, що дефіцит селену є незалежним чинником ризику розвитку ендокринної офтальмопатії, а застосування селеномісних препаратів, імовірно, здатне запобігти її розвитку та покращити перебіг захворювання (Winther K.H. et al., 2015).

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, організованому EUGOGO (Європейською групою з вивчення офтальмопатії Грейвса), вже через 6 міс від початку лікування в хворих, які додатково отримували селеніт натрію в дозі 200 мкг/добу, суттєво покращилася якість життя (в >70% осіб проти 22% серед пацієнтів контрольної групи), знизилася ураження очей (у 61 проти 35% відповідно) і значно сповільнилося прогресування офтальмопатії, при цьому погіршення перебігу захворювання встановлено лише в 7% пацієнтів, котрі отримували селен, проти 26% осіб, які приймали плацебо (Marcocci C. et al., 2011). Аналогічні результати були отримані при проведенні інших досліджень (Marcocci C. et al., 2011; Calissendorff J. et al., 2015).

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, діти повинні отримувати 1 мкг селену на 1 кг маси тіла на добу, жінки 55 мкг/добу, чоловіки – 70 мкг/добу. За природних умов селен надходить до організму людини з їжею у вигляді селеномісних амінокислот селенометіоніну та селеноцистеїну. При штучному забезпеченні організму селеном використовують як його неорганічні сполуки у вигляді селеніту чи селенату натрію, так і органічні – селенометіонін і селеноцистеїн. Органічні форми селену мають певні переваги. Так, відомо, що в шлунково-кишковому тракті всмоктується >90% селенометіоніну та $\approx 50\%$ селеніту (Fairweather-Tait S.J. et al., 2010; Zhang S.-Q. et al., 2020). Всмоктування селенометіоніну відбувається за рахунок транспорту метіоніну, а неорганічного селену (наприклад, селеніту натрію) – шляхом пасивної дифузії, що є менш ефективним, тобто селенометіонін забезпечує високий рівень засвоєння селену організмом.

Висновки

Результати досліджень останніх років визначили дефіцит селену як один із важливих чинників розвитку та прогресування аутоімунних захворювань ЩЗ. Нещодавно проведені регіональні епідеміологічні дослідження свідчать про наявність селенодефіциту в нашій країні, що потребує необхідності запровадження заходів селенопрофілактики. Своєю чергою, призначення селеномісних засобів не має спричиняти сумнівів у лікарів, адже вони демонструють значну ефективність при використанні в комплексному лікуванні тиреопатій аутоімунного генезу, що визначає їхню подальшу перспективність застосування в терапії цих захворювань.

Питання визначення рівня селену в плазмі крові перед призначенням препаратів є дискусійним. У настановах відсутня така вимога, крім того, сам аналіз дороговартісний для пацієнтів. Саме тому не потрібно обов'язково з'ясовувати рівень селену лабораторно в плазмі крові перед призначенням препарату селену за підтвердженого діагнозу АІТ або дифузним тиреоїдним зобом. Існують дані, що рівень селену в плазмі крові не відображає його концентрації у ЩЗ. У всіх дослідженнях щодо АІТ вихідний рівень селену в плазмі крові перед призначенням не вимірювали. Визначення селену в крові доцільне лише в окремих хворих, які прагнуть переконатися, що селену в їхньому організмі менше норми.

Загалом призначення селену в терапевтичному дозуванні (до 300 мкг/добу) не чинить токсичного впливу. При аутоімунних захворюваннях ЩЗ рекомендується застосування селену у фармакологічних дозах (200 мкг/добу) впродовж 3 міс щонайменше 2 р/рік.

3y

L-селенометіонін
СЕЛЕНОРМ
Природна форма селену
OMNIFARMA



Природна форма селену для ефективного усунення його дефіциту

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

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

www.omnifarma.com.ua

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 статини

Цукровий діабет (ЦД) вважають еквівалентом хронічного коронарного синдрому (ХКС) і чинником ризику гострих коронарних синдромів (ГКС). Інтенсивний контроль глікемії при ЦД 1 та 2 типів сприяє значному зниженню рівня мікросудинних ускладнень, частоти ГКС, смертності внаслідок ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ). Однак результати досліджень ACCORD і ADVANCE свідчать, що агресивний інтенсивний контроль глікемії, досягнення та підтримання довготривалої жорсткої нормоглікемії чинять потенційно шкідливі ефекти на перебіг ССЗ у хворих на ЦД.

Основні порушення ліпідного обміну при цукровому діабеті

Відомо, що провідна роль у патогенезі ССЗ при ЦД належить механізмам, пов'язаним із хронічною гіперглікемією і діабетичною (атерогенною) дисліпопротеїнемією (ДЛП) (гіпертригліцеридемією, гіперТГ), низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), збільшенням концентрації малих та щільних частинок ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Повідомляється, що ефективне лікування ДЛП, артеріальної гіпертензії супроводжується зниженням частоти макросудинних ускладнень. Отже, зменшення ризику розвитку ССЗ у хворих на ЦД потребує багатофакторного підходу, зокрема, контролю провідних атерогенних чинників.

Збільшення рівня ХС ЛПНЩ відповідає за відносний ризик ССЗ у >50% населення. Однак ХС ЛПНЩ – не єдиний представник ліпідів, який визначає цей ризик; зокрема, в пацієнтів із ЦД 2 типу, метаболічним синдромом (МС) та/або верифікованими ССЗ переважає атерогенна ДЛП, що характеризується підвищеною концентрацією в крові ТГ, ліпопротеїнів, збагачених ТГ, часто з підвищеним вмістом аполіпопротеїну В (ароВ) і атерогенного ХС (загальний ХС (ЗХС) мінус ХС ЛПВЩ) і низьким вмістом ХС ЛПВЩ, а також аполіпопротеїну А-І (ароА-І). До інших асоційованих чинників ризику належать збільшення концентрації постпрандіальних ТГ, кількості часток ЛПНЩ, аполіпопротеїну С-ІІІ (ароС-ІІІ). Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД та/або МС часто знаходиться в межах фізіологічної норми чи незначно підвищений, а вміст ароВ може бути збільшеним. Відомо, що концентрація ароВ – показник суми вмісту атерогенних часток – дуже низької щільності, ліпопротеїнів проміжної щільності (ЛППЩ), ремнантів ЛППЩ, ЛПНЩ і ліпопротеїну (а). Не дивно, що зміни концентрації ароВ є кращим індикатором ризику ХКС, ніж ХС ЛПНЩ, а також тісніше пов'язані з компонентами МС. Маленькі щільні частки ЛПНЩ зі зниженим вмістом ХС зазвичай асоціюються із МС; водночас вони не є незалежним предиктором ХКС (за винятком ТГ, ХС ЛПВЩ або ароВ). АроА-І і ароА-ІІ, провідні аполіпопротеїни ЛПВЩ чинять потенційні атеропротекторні ефекти та сприяють зменшенню ризику ССЗ. Водночас ароС-ІІІ, що входить до складу деяких ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і ЛПНЩ, збагачених ТГ, також є сильними незалежними предикторами ССЗ. Зокрема, ароС-ІІІ може належати патофізіологічне значення при ЦД: причетність до дисфункції β-клітин і розвитку мікросудинних ускладнень, безпосередньої активації прозапальних, а також атерогенних механізмів в ендотеліоцитах/моноцитах. Повідомляється, що в пацієнтів з атерогенною ДЛП, гіперТГ, МС, інсуліновою резистентністю (ІР) і ЦД 2 типу спостерігається збільшення концентрації ароС-ІІІ в крові. Атерогенні ДЛП також пов'язані з прозапальним статусом, який, своєю чергою, вносить вагому частку щодо ризику розвитку ССЗ. Зокрема, частки ЛПДНЩ, збагачені ТГ, активують ядерний фактор каппа-В, якому належить ключова роль в активації спектра прозапальних генів, що сприяє ендотеліальній дисфункції та оксидативному стресу (ОС). ЛПДНЩ і ЛПНЩ при ЦД характеризуються підвищеною сприйнятливостю до ліполізу, що супроводжується збільшенням концентрації неетерифікованих жирних кислот і лізофосфатидилхоліну в ліпопротеїнах, розвитком прозапального статусу. Збільшення рівня системних маркерів хронічного запалення, зокрема високочутливого С-реактивного протеїну та запальних цитокінів, які також беруть участь у розвитку якісних змін ЛПВЩ, зумовлює пригнічення атеропротекторної функції, у т. ч. захист від окиснювальної модифікації ЛППЩ. Підвищений рівень ТГ

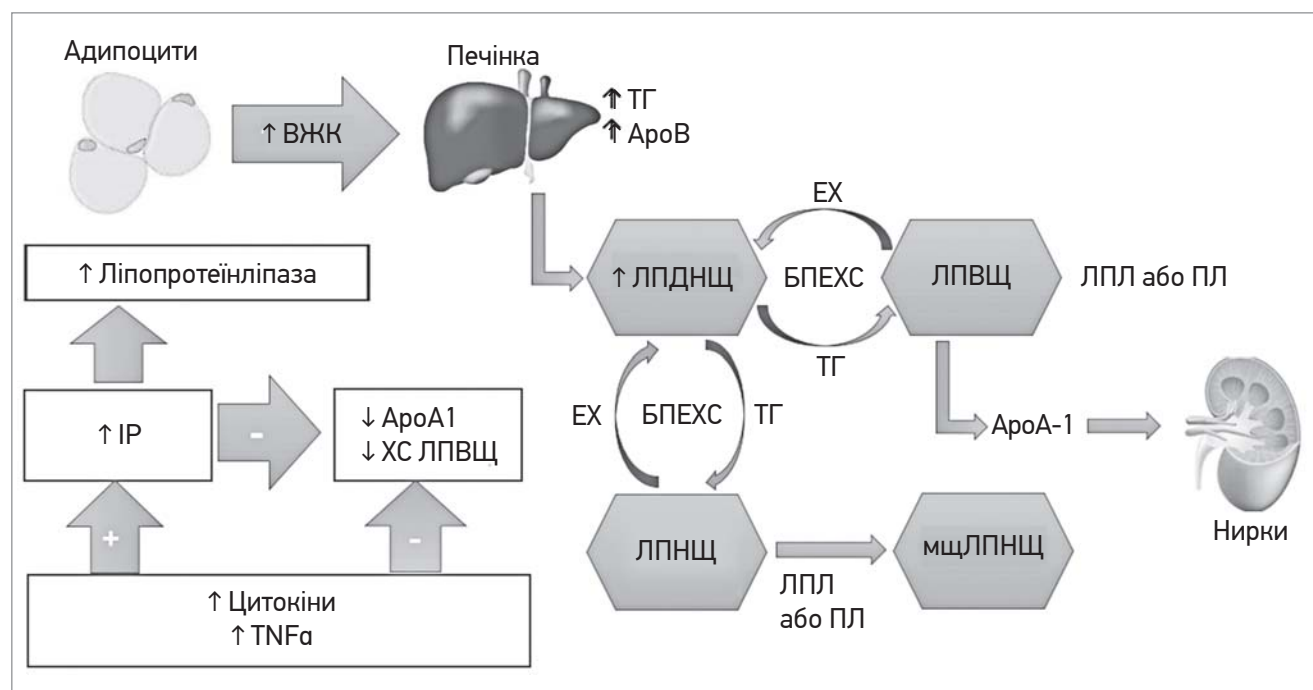


Рис. 1. Патогенез діабетичної ДЛП (Mooradian A.D., 2019)

Примітки: АроА-І – аполіпопротеїн А-І; АроВ – аполіпопротеїн В; ВЖК – вільні жирні кислоти; БПЕХС – білок, який переносить ЕХ; ЕХ – ефіри ХС; ЛПЛ – ліпопротеїніліпаза; мцЛПНЩ – малі щільні часточки ЛПНЩ; ПЛ – печінкова ліпаза; ТГ – тригліцериди; TNFα – фактор некрозу пухлини α. ІР ініціює характерну триаду – збільшення концентрації ТГ, зменшення вмісту ХС ЛПВЩ і збільшення рівня мцЛПНЩ. Якщо концентрація ЛПДНЩ (основних транспортів ТГ) висока, БПЕХС сприяє перенесенню ЕХ ЛПНЩ або ЕХ ЛПВЩ в обмін на ТГ. Збагачені ТГ ЛПВЩ або ЛПНЩ можуть піддаватися гідролізу ЛПЛ або ЛПЛ.

Таблиця 1. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (ESC, 2020)

Препарати	Метаболічні ефекти	Основні застереження
Ловастатин Правастатин Флувастатин Симвастатин Аторвастатин Розувастатин Пітавастатин	Переважає знижують уміст ХС ЛПНЩ (на 21-55%) шляхом конкурентного пригнічення швидкості лімітувальної стадії синтезу ХС у печінці, що зумовлює підвищення експресії печінкових рецепторів ЛПНЩ. Ефекти на вміст ТГ і ХС ЛПВЩ є менш вираженими (знижують концентрацію ТГ на 6-30%, підвищують уміст ХС ЛПВЩ на 2-10%)	Необхідно провести функціональні печінкові проби перед призначенням терапії, а також за клінічними показаннями після її початку. В деяких пацієнтів можуть спостерігатися міалгії та слабкість м'язів. Можливі взаємодії між деякими статинами та інгібіторами СYP450 3A4, циклоспорином, варфариним, інгібіторами протеази. В деяких випадках – міопатія/рабдоміоліз; ризик зростає при супутньому введенні деяких лікарських засобів (перевіряйте інформацію в інструкціях для застосування препаратів). Симвастатин у дозі 80 мг не рекомендується. Якщо пацієнт приймає амлодипін або ранолазин, доза симвастатину не має перевищувати 20 мг. У пацієнтів, які вживають статини, зростає дозозалежний ризик ЦД. ЦД з'являється переважно в хворих із МС; його частота є меншою за прийому правастатину, а також, імовірно, пітавастатину. Крім того, загальний ризик ЦД є нижчим, ніж користь від зниження ризику АССЗ унаслідок прийому статинів

Примітка: АССЗ – атеросклеротичне ССЗ.

також пов'язаний з активацією каскаду коагуляційних процесів і пригніченням фібринолізу; зокрема, постпрандіальні ліпопротеїни, збагачені ТГ, активують фактор VII, який є чинником ризику ХКС. Окрім того, зміни концентрації інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1), що є одним із чинників ризику ГКС, позитивно корелюють з рівнем ЛПДНЩ, збагачених ТГ; зокрема, ЛПДНЩ збільшують продукцію і секрецію ІАП-1 шляхом стимулювання експресії генів і синтезу білків ІАП-1 у судинах.

Основні ланки патогенезу діабетичної ДЛП продемонстровано на рисунку 1 (Mooradian A.D., 2019).

Основні шляхи зниження ризику приєднання та/або прогресування ДЛП при ЦД 2 типу

Одними з основних шляхів зниження ризику приєднання та/або прогресування ДЛП при ЦД 2 типу є дієта, фізична активність, корекція специфічних метаболічних порушень (гіперглікемії, порушень ліпідного обміну, симптоматична терапія супутніх захворювань і синдромів). Система фармакологічного впливу при ДЛП передбачає використання статинів, інгібіторів абсорбції ХС із кишечника (ezetиміб), інгібіторів протеїн конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9), похідних фіброєвої кислоти, ніотинової

кислоти (ніацину), секвестрантів жовчних кислот (аніонообмінних смол), комбінованих препаратів, інгібітора мікросомального білка-переносника ТГ, антисмислового олігонуклеотиду, який запобігає синтезу ароВ, довголанцюгових ω₃ поліненасичених жирних кислот.

Фармакологічні підходи до профілактики та лікування ДЛП

Кардіопротекторні ефекти гіполіпідемічних препаратів насамперед пояснюються їхнім впливом на метаболізм ліпідів крові. Однак гіполіпідемічні препарати також модулюють синтез і секрецію адипокінів, впливають на енергетичний гомеостаз, обмін речовин та функцію серцево-судинної (СС) системи й процеси запального каскаду в судинах, зокрема, сприяють покращенню функціонального стану ендотелію, зниженню ОС, адгезії тромбоцитів, збільшенню стабільності атеросклеротичних бляшок. Повідомляється, що зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л відповідає зниженню ризику ССЗ на приблизно 22%, збільшення вмісту ХС ЛПВЩ на 0,1 ммоль/л знижує ризик на приблизно 15%, тоді як відомості про ТГ остаточно не з'ясовані. Отже, першочерговим завданням за ЦД є зниження концентрації ХС ЛПНЩ (чутливішого предиктора ризику ССЗ, ніж гіперТГ або зміни вмісту ХС ЛПВЩ).

Статини

Використання інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А (ГМГ-КоА)-редуктази – ключового ферменту синтезу ХС, активаторів рецепторів ЛПНЩ у печінці вважають первинною ланкою у фармакологічній стратегії лікування атерогенної ДЛП, що базується на переконливих результатах багаточисленних клінічних випробувань, зокрема, позитивного впливу на концентрацію ХС ЛПНЩ. Залежно від дози статини сприяють зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 20-55%, спричиняють м'яке зниження ТГ (7-30%) і незначне підвищення ХС ЛПВЩ (5-10%). Зокрема, продемонстровано, що призначення симвастатину супроводжується зниженням рівня ЗХС у крові хворих на ЦД із ХКС або ГКС в анамнезі, зменшенням ризику основних коронарних подій на 55% порівняно із плацебо; використання аторвастатину в дозі 10 мг/добу сприяє зменшенню рівня ХС ЛПНЩ у крові хворих на ЦД 2 типу приблизно на 40%, зниженню відносного ризику ССЗ – на 37%, інсульту – на 48%; в іншому дослідженні встановлено, що аторвастатин (10 мг/добу) зменшує ризик ССЗ на понад 20%. Однак повідомляється, що статини (аторвастатин) не сприяють ефективності гіполіпідемічного лікування, профілактиці ХКС, зниженню ризику ССЗ у хворих на ЦД із ДЛП. Водночас використання симвастатину (80 мг/добу) в хворих із ГКС на приблизно 30% дозволяє зменшити рівень ХС ЛПНЩ, що супроводжується значним зниженням смертності. Повідомляється, що високі дози статинів (80 мг/добу аторвастатину чи 40 мг/добу симвастатину) безпечні та не пов'язані зі значним збільшенням побічних ефектів. Результати численних досліджень свідчать про ефективність статинів щодо профілактики захворювань СС-системи та зниження СС-смертності в пацієнтів із ЦД. Згідно з метааналізом, у 18 686 пацієнтів із ЦД зниження вмісту ХС ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) за прийому статинів асоційоване зі зменшенням загальної смертності на 9% і частою виникнення несприятливих СС-подій. Схожі сприятливі ефекти спостерігалися при ЦД 1 та 2 типу.

Основні представники інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази наведено в таблиці 1 (згідно із клінічними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), 2020).

Плейотропні ефекти статинів

Важливим аспектом є плейотропні ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази; зокрема, гіполіпідемічні ефекти статинів супроводжуються також покращенням функції ендотелію, підвищенням стабільності атеросклеротичних бляшок, зниженням ОС і запалення, а також функціонального стану тромбоцитів. Імовірно, плейотропні ефекти статинів можуть віддзеркалювати зміни мембрани ХС, щільності ліпопротеїнів, а також динаміку їхніх взаємозв'язків із функціональними та структурними змінами клітин. Метааналіз 13 клінічних досліджень ефективності та безпеки призначення статинів 91 140 пацієнтам із ДЛП виявив, що терапія статинами пов'язана з безпекою розвитку (в низці випадків) ЦД, однак в абсолютному значенні та порівняно з відсотком зниження ССЗ ризик виявився низьким.

Основні ефекти статинів на судинну стінку наведено в таблиці 2 (згідно зі спільними клінічними рекомендаціями ESC / Європейського товариства з атеросклерозу, EAS).

Однак необхідно зауважити, що використання інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази асоційоване з розвитком нових випадків ЦД: зниження рівня ХС ЛПНЩ за прийому статинів на кожні 40 мг/дл супроводжується збільшенням імовірності розвитку ЦД на 10%.

Діабетогенна дія статинів – механізми та клінічні наслідки

Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) повідомляє про можливий ризик погіршення глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД 2 типу, а також безпеку нових випадків ЦД 2 типу на тлі терапії статинами. Однак результати дослідження PROVE-IT TIMI 22 продемонстрували, що деякий дисбаланс глікемічного контролю в хворих на ЦД 2 типу на тлі застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази компенсується значним позитивним ефектом, що сприяє запобіганню фатальних СС-подій. Метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) довів, що терапія статинами асоціювалася з підвищенням ризику ЦД 2 типу на 9%, зокрема, діагностуванням уперше виявленого випадку

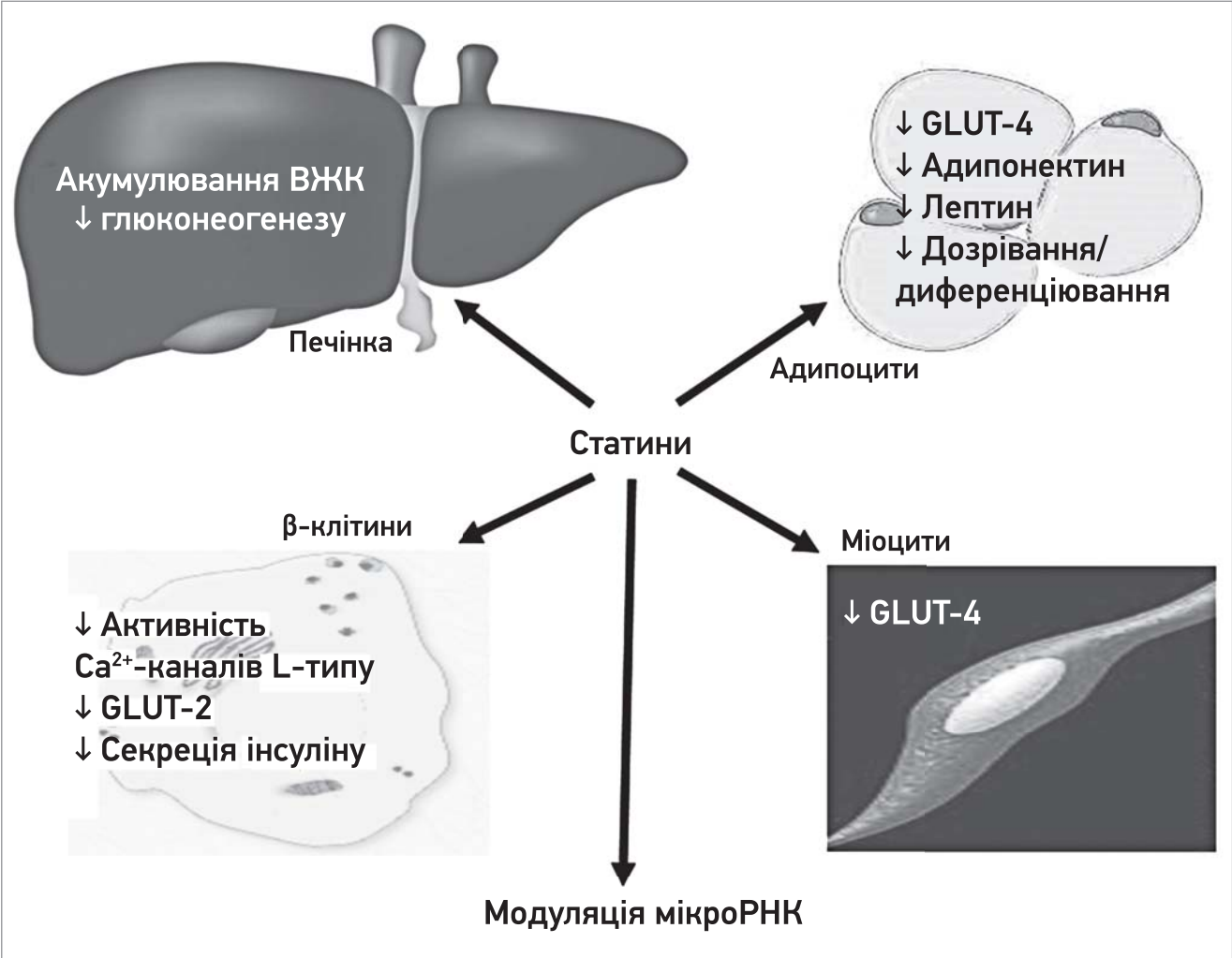


Рис. 2. Провідні механізми розвитку статин-індукованого ЦД 2 типу (Galicia Garcia et. al., 2020)

Примітки: GLUT-4 – глюкозний транспортер 4 типу; GLUT-2 – глюкозний транспортер 2 типу; мікроРНК – невелика некодувальна молекула РНК.

Таблиця 2. Ефекти статинів на судинну стінку (ESC/EAS, 2020)	
Покращення функції ендотелію	↑ експресії та активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS); ↑ ангіогенезу; ↑ кількості циркулювальних ендотеліальних клітин-попередників ендотеліального походження; ↓ синтезу й експресії ендотеліну-1; ↓ рівня активних форм кисню
Пригнічення локального внутрішньосудинного запального процесу	↓ рівня hs-CRP (високочутливого С-реактивного протеїну); ↓ експресії рецепторів ангіотензину II 1 типу; ↓ адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин; ↓ експресії індуцибельної NO-синтази (iNOS); ↓ експресії протизапальних цитокінів (TNFα)
Стабілізація атеросклеротичної бляшки	↓ росту макрофагів; ↓ експресії та секреції металопротеїназ (MMP1, MMP8, MMP13); ↓ експресії та активності тканинного фактора; ↓ експресії антигенів головного комплексу гістосомності II типу; ↓ експресії сквенджер-рецепторів
Зменшення ризику тромбозу	↑ експресії тканинного активатора плазміногену; ↓ експресії ІАП I типу; ↓ активності тромбоцитів; ↓ біосинтезу тромбоксану A2
Інші ефекти	↓ гіпертрофії кардіоміоцитів; ↑ темпів формування кісток; ↓ пухлинного росту

Примітки: TNFα – фактор некрозу пухлини α; ІАП – інтерлейкін.

ЦД 2 типу серед 255 пацієнтів, котрі отримували лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази протягом 4 років. Однак абсолютний ризик становив лише 1 випадок на 1000 пацієнто-років лікування. Що стосується нових випадків розвитку ЦД, то FDA керується результатами дослідження JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), в якому використання розувастатину як засобу первинної профілактики (порівняно із плацебо) виявило збільшення відносного ризику розвитку нових випадків ЦД 2 типу на 27%.

Інший метааналіз результатів 5 РКД (приблизно 40 тис. пацієнтів) продемонстрував, що ризик розвитку ЦД у хворих із ХКС, які нещодавно перенесли ГКС і отримували терапію статинами, становив приблизно 12%. Результати дослідження CARDS довели значне зниження ризику розвитку несприятливих СС-подій у хворих на ЦД 2 типу на тлі застосування лише 10 мг аторвастатину, однак це супроводжувалося статистично значимим погіршенням глікемічного контролю, зокрема, підвищенням рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у середньому на 0,14%. Докази, що існують наразі, здебільшого базуються на аналізі *post hoc* (РКД або результатах метааналізу).

Ймовірні механізми розвитку статин-індукованого ЦД 2 типу

Механізми, за допомогою яких статини можуть сприяти розвитку ЦД 2 типу, не повністю з'ясовані, але до цих процесів можуть бути залучені як цільові, так і позацильові ефекти (вплив на мевалонатний шлях, що супроводжується пригніченням декількох шляхів клітинного біосинтезу). Довготривале лікування статинами активує процеси глюконеогенезу, посилюючи експресію генів ключових ферментів, які збільшують продукцію глюкози в печінці. Крім того, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть порушувати сигнальні шляхи інсуліну, а також функціонування транспортера глюкози типу 4 (GLUT-4), який відповідає за поглинання глюкози периферичними клітинами. Статини здатні зумовлювати зміни в циркулювальних ВЖК; гормонах, зокрема, адипонектині й лептині; функціональному стані β-клітин; дозріванні / диференціюванні адипоцитів. Додаткові механізми, зокрема, епігенетична регуляція, опосередкована специфічними мікроРНК (класом коротких некодувальних молекул РНК, що беруть участь у регуляції трансляції та деградації РНК), також задіяна в процесах зменшення секреції інсуліну.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази та β-клітини підшлункової залози

Ймовірно, існує декілька механізмів приєднання та утримання гіперглікемії на тлі терапії статинами. Вважається, що реалізація ефектів інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази може здійснюватися на рівні β-клітин підшлункової залози, тобто порушення синтезу та секреції інсуліну, а також за рахунок розвитку ІР. Інгібувальна дія статинів на білок-носії глюкози GLUT-2 (основний носій глюкози між печінкою та кров'ю) уповільнює надходження глюкози до β-клітин підшлункової залози, отже, спричиняє зниження секреції інсуліну. Надмірне надходження ЛПНЩ до β-клітини гальмує активність глюकोкінази, яка бере участь у фосфорилуванні глюкози.

Ймовірний важливий механізм діабетогенного впливу статинів – пригнічення активності ГМГ-КоА-редуктази. Зокрема, генетичні варіанти ГМГ-КоА-редуктази та лікування статинами пов'язані з надмірною масою тіла й більш високим ризиком ЦД 2 типу. Отже, ці ефекти, ймовірно, – результат пригнічення ГМГ-КоА-редуктази. Крім того, в деяких незалежних дослідженнях повідомлялося, що низькі рівні ХС ЛПНЩ асоціюються з підвищеною безпекою приєднання ЦД. Водночас збільшення концентрації ХС ЛПНЩ у крові поєднується з нижчим ризиком ЦД, що продемонстровано за допомогою тесту, відомого як SNP-аналіз («секвенування генома бідняка», генів, пов'язаних з ліпідним обміном).

Продовження на стор. 22.

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 статини

Продовження. Початок на стор. 20.

Секреція інсуліну в β -клітинах підшлункової залози ініціюється глюкозо-індукованим надходженням Ca^{2+} , що контролюється потенціал-залежними Ca^{2+} -каналами. Внутрішньоклітинний гомеостаз Ca^{2+} чітко регулюється, забезпечує належну секрецію інсуліну та підтримує фізіологічну цілісність β -клітин. Поглинання глюкози активує гліколіз у β -клітинах, отже, підвищує рівень співвідношення АТФ/АДФ-Фн, що сприяє закриттю АТФ-залежних калієвих каналів (КАТФ-каналів) та деполаризації плазматичної мембрани з подальшою активацією потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів, надходженням позаклітинного Ca^{2+} і екзоцитозом інсуліну.

Взаємозв'язок між статин-індукованим пригніченням синтезу ХС і порушенням активності Ca^{2+} -каналів L-типу залишається нез'ясованим. *In vitro* симвастатин може безпосередньо інгібувати Ca^{2+} -канали L-типу в β -клітинах острівців підшлункової залози. Зокрема, симвастатин гальмує активність Ca^{2+} -каналів L-типу, отже, ймовірно, існує пряма взаємодія між статином і Ca^{2+} -каналом L-типу. Правастатин не має здатності пригнічувати Ca^{2+} -канали L-типу, ймовірно, внаслідок його ліпофільності. Крім того, тривале статин-опосередковане зниження рівня ХС може зумовити неправильне сортування мембранних білків, зв'язаних з ліпідним бішаром, або конформаційні зміни субодиниць Ca^{2+} -каналів. Імовірно, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні знижувати мембранний потенціал, пригнічувати активність мітохондріального комплексу II, що зумовлює ОС. Ці нецільові ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази підтверджені експериментально; зокрема, продемонстровано, що симвастатин змінює функцію β -клітин щонайменше через два механізми: шляхом прямого інгібування КАТФ-каналів; втручання в мітохондріальне дихання – внаслідок зниження рівня цитозольного АТФ і пригнічення активності Ca^{2+} -каналів L-типу.

NLRP3 – член підродини NLRP, що належить до сімейства Nod-подібних рецепторів (NLR); має ключову роль у запальних процесах у тканинах з надмірним умістом ліпідів. NLRP активує інфламасомний комплекс, який бере участь у дозріванні проінтерлейкіну (ІЛ)-1 β до ІЛ-1 β . Потенційними ефекторами, які можуть активувати NLRP3 при метаболічних розладах, є ВЖК і гіперглікемія. Стимулювання цитозольного білка NLRP3 (кріопірину) активує каспазу-1 – фермент, за участю якого утворюється активна форма ІЛ-1 β , при цьому залучаються різні типи клітин-ефекторів запалення, які запускають каскад клітинних імунних реакцій, зокрема міграцію нейтрофілів до вогнища запалення й виділення зрілих форм прозапальних білків. Окрім того, порушення регуляції інфламасоми NLRP3, регуляції ІЛ-1 β спричиняє зниження активності серин-треонінових кіназ (протеїнкіназ B, Akt), що беруть участь в окисному фосфорилуванні рецептора інсуліну (IR) та його субстрату (IRS). Наслідком цих патофізіологічних процесів є розвиток ІР позапечінкових клітин (переважно адипоцитів).

Основні чинники, що можуть сприяти діабетогенному впливу статинів, продемонстровано на рисунку 2 (Galicia García et. al., 2020).

Статин-індукована ІР

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні впливати на глікемічний контроль за рахунок зменшення синтезу проміжних метаболітів мевалонової кислоти, як-от ізопреноїди, фарнезилпірофосфат, геранілгеранілпірофосфат і коензим Q10 (убіхінон, CoQ10). Пряме пригнічення мевалонатного шляху статинами знижує внутрішньоклітинну концентрацію ізопреноїдів, необхідних для посттрансляційної модифікації G-білків, що важливо для екзоцитозу гранул інсуліну. Порушення синтезу ізопреноїдів спричиняє зменшення експресії GLUT-4 та зниження надходження глюкози до адипоцитів, у яких глюкоза перетворюється на жирні кислоти (ЖК) і зберігається у вигляді ТГ. ХС-незалежні ефекти статинів можна пояснити тим, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази не лише регулюють синтез ХС у печінці, а й забезпечують клітини організму ізопреноїдами. Ізопреноїди, зокрема фарнезилпірофосфат і геранілгеранілпірофосфат, – це коротколанцюгові ЖК, пов'язані із сімейством клітинних сигнальних білків, «малих» G-білків (білків, що зв'язують гуанілові нуклеотиди) і належать до суперродини Ras-малих ГТФаз – Ras, Rho, Arf, G-білок Rab

i Ran. Ізопреноїдна група необхідна для функціонування Ras-малих ГТФаз; деякі з них є молекулярними «перемичками», а інші беруть участь у процесах внутрішньоклітинного мембранного транспорту. Отже, позитивні ефекти терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази обґрунтовують стимульовальну роль цих сигнальних молекул щодо клітинної проліферації, ОС, а також їхній пригнічувальний вплив на ендотеліальний синтез оксиду азоту.

Адипоцити

Нещодавно продемонстровано, що використання інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази погіршує процес передачі сигналу інсуліну до адипоцитів, включаючи IR-білок, який кодується геном INSR. Результати численних досліджень довели, що аторвастатин і ловастатин знижують експресію GLUT-4 на плазматичній мембрані адипоцитів лінії 3T3L1. Схожі зміни при застосуванні аторвастатину описані в білій жировій тканині в діабетичних мишей лінії NSY, які чинять порушення толерантності до глюкози (ПТГ).

Статини також порушують процеси утворення кавеол, мікродомів плазматичної мембрани, на яких GLUT-4 (після інсулін-стимульованої транслокації) закріплюється. Припускається, що кавеолін-1 (Cav-1), діючи як молекулярний шаперон, стабілізує INSR, а це необхідно для адекватної передачі сигналу інсуліну в адипоцитах. Відомо, що набуття кавеолами характерної форми залежить від вмісту ХС. Динаміка кавеол жорстко регулюється кавеоліном і кавіновими білками, тому зменшення концентрації ХС може змінити цю регуляцію. Несприятливі ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази в кавеолах, ймовірно, частково опосередковані стехіометричним зв'язуванням Cav-1 із ХС і кавінами, що демонструє суттєву залежність структури кавеол від ХС. Статин-індуковане зниження ХС зумовлює протеасомну деградацію Cav-2 і переміщення Cav-1 до цитозолю, що супроводжується змінами структури кавеол. Окрім того, статин-опосередковане порушення формування характерної форми кавеол, ймовірно, зменшує секрецію високомолекулярних олігомерних форм адипонектину, що знижує чутливість до інсуліну. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази також впливають на процеси диференціації преадипоцитів до адипоцитів.

Скелетні м'язи

GLUT-4 опосередковує транспорт глюкози до клітин скелетних м'язів, що є ключовим чинником контролю рівня цукру в крові. Зв'язування інсуліну з INSR зумовлює активацію Akt і транслокацію везикул, які містять GLUT-4, на плазматичну мембрану, полегшуючи в такий спосіб транспорт глюкози. Результати досліджень *in vivo* і *in vitro* свідчать про патофізіологічні зміни в скелетних м'язах, які можуть сприяти розвитку статин-індукованого ЦД 2 типу. Деякі з цих механізмів включають статин-опосередковане інгібування інсулін-стимульованого поглинання глюкози, порушення внутрішньоклітинної передачі сигналів INSR і внутрішньоклітинного сигнального шляху, центральними компонентами якого є PI3K, Akt та mTOR (PI3K/AKT/mTOR), або надмірне накопичення ВЖК у скелетних м'язах, отже, пригнічення активності ГМГ-КоА-редуктази.

Зниження експресії GLUT-4 в культивованих міотрубках L6 після інкубації з симвастатином свідчить на користь статин-індукованої ІР у скелетних м'язах. Окрім того, аторвастатин у культивованих міотрубках C2C12 (клітинний ліній мишей) зменшує транслокацію GLUT-4 до плазматичної мембрани та не впливає на загальну експресію білка GLUT-4. Отже, симвастатин- або аторвастатин-асоційовані порушення транспорту глюкози в міотрубки можуть свідчити про те, що зміни внутрішньоклітинної сигналізації INSR-шляху також мають важливу роль у розвитку ІР.

Послідовність подій, котрі спричиняють симвастатин-індуковане зниження поглинання глюкози, розпочинається з порушення фосфорилування INSR, зокрема β -ланцюга. Це супроводжується недостатнім фосфорилуванням Akt, який, щоб стати активною, необхідне фосфорилування за залишками Тре308 (через сигнальний шлях інсуліну) і Сер473 (за допомогою mTORC2). Симвастатин унаслідок дисрегуляції фосфорилування mTOR (одного з компонентів mTORC2) значно погіршує фосфорилування Akt за залишками Сер473.

Зменшення внутрішньоклітинної концентрації ХС також вважається одним із провідних механізмів порушення

транслокації GLUT-4. Симвастатин-індуковане блокування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази може спричинити акумулювання ацетил-КоА (попередника синтезу ЖК) і сприяти їхньому внутрішньоклітинному накопиченню. Надмірне накопичення ВЖК у скелетних м'язах супроводжується зменшенням транслокації GLUT, пригніченням поглинання глюкози, ймовірним розвитком ІР.

Печінка

Порушення чутливості печінки до інсуліну швидко відображається на гомеостазі глюкози та рівнях ТГ. Продемонстровано, що лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази пов'язане з погіршенням глікемічного контролю в печінці. Механізми, які, ймовірно, пов'язані з впливом статинів на метаболізм глюкози в печінці:

- терапія статинами пов'язана з незначним підвищенням рівня глюкози в крові натще;
- інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні стимулювати ендогенне вироблення глюкози шляхом активації фосфоенолпіруваткарбоксікінази (PEPCK) і глюкозо-6-фосфатази – основних ферментів, що обмежують швидкість глюконеогенезу в гепатоцитах людини;
- активація процесів глюконеогенезу в печінці, як відомо, сприяє характерній для ІР і ЦД 2 типу гіперглікемії;
- накопичення ВЖК у гепатоцитах може супроводжуватися розвитком ЦД 2 типу.

Статини та мікроРНК

МікроРНК – це невеликі (22 нуклеотиди) некодувальні регуляторні РНК, які функціонують як посттранскрипційні регулятори експресії генів. МікроРНК залучені до багатьох біологічних процесів – експресії інсуліну, адаптації скелетних м'язів до підвищення рівня глюкози, чутливості до інсуліну та глюкозо-стимульованої секреції інсуліну. Встановлено, що лікування статинами впливає на експресію декількох мікроРНК, що мають центральну роль у регуляції метаболізму ліпідів і глюкози, а також пов'язані з розвитком ЦД 2 типу.

МікроРНК-33 також негативно модулює експресію IRS2, впливаючи в такий спосіб на передачу сигналу інсуліну. МікроРНК-33а та мікроРНК-33б – це інтронічні міРНК, які знаходяться в межах генів білка, що зв'язує регуляторний елемент стеролу 2 (SREBP2) і SREBP1 відповідно. МікроРНК-33а і мікроРНК-33б беруть участь у регуляції метаболізму ЖК, ліпідів і глюкози, а також залучені до регуляції метаболічних шляхів, які впливають на основні чинники ризику ІР. МікроРНК-33а та мікроРНК-33б (разом зі SREBP2, SREBP1) модулюють внутрішньоклітинний гомеостаз ХС і ЖК. МікроРНК-33а/б регулюють гомеостаз ХС/ліпідів шляхом зв'язування в 3'UTR генів (3'-кінцевих ділянок, котрі не транскрибуються, особливих ділянок мікроРНК, які не слугують матрицею для синтезу білків), що беруть участь у транспорті ХС, як-от транспортери АТФ-зв'язувальної касети 1 (ABCA1) та ABCG1, і посилюють або пригнічують його експресію. Крім того, продемонстровано, що *in vivo* мікроРНК-33а пригнічує експресію ABCA1 та ABCG1. Отже, мікроРНК-33а – важливий регулятор ABCA1 та ABCG1, а рівні їхньої експресії у β -клітинах є зворотно пропорційними. ABCA1 має важливу роль у запобіганні накопиченню ХС у макрофагах, зокрема, опосередковує транспорт ХС із периферичних тканин до Аро-1, а також у зворотному транспортному шляху ХС. Експресія miR-33 спричиняє зниження рівня ABCA1, що зумовлює зменшення надходження ХС до Аро-1. Пригнічення функції miR-33 спричиняє зростання рівня ABCA1 і збільшення транспортування ХС до Аро-1. МікроРНК-33а-опосередковане зниження регуляції ABCA1 також здатне змінити гомеостаз ХС і порушити секрецію інсуліну, що зумовлює дисфункцію β -клітин. Установлено, що симвастатин та аторвастатин індукують експресію мікроРНК-33а в печінці, що свідчить про зв'язок між зниженою секрецією інсуліну й розвитком статин-індукованого ЦД 2 типу.

Родина мікроРНК-27 (мікроРНК-27а і мікроРНК-27б) – ключові регулятори обміну ХС і гомеостазу ліпідів. МікроРНК-27а безпосередньо пригнічує високоафінний рецептор ЛПНЩ (ЛПНЩ-рецептор) РНК і рівні білка, зв'язуючись з 3'UTR ЛПНЩ-рецептора мікроРНК. Окрім того, мікроРНК-27а опосередковано (завдяки посиленню регуляції інгібіторів PCSK9) зменшує експресію ЛПНЩ-рецептора. Повідомляється, що в клітинах гепатоцелюлярної карциноми людини активність мікроРНК-27а і мікроРНК-27б дозозалежно регулюється

симвастатином. Окрім того, на тлі ЦД 2 типу за хронічної гіперглікемії спостерігається дисрегуляція мікроРНК-27а в жировій тканині та в адипоцитах лінії 3T3-L1.

Продемонстровано, що вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на процеси утворення глюкози печінкою опосередковується через модуляцію експресії ферментів глюконеогенезу, активацію кластера мікроРНК-183/96/182. Зокрема, інкубація гепатоцитів з аторвастатином, симвастатином або правастатином посилює експресію PEPCK і глюкозо-6-фосфатази. Ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази включають мікроРНК-183/96/182-опосередковане зниження регуляції фактора транскрипції 7, подібного фактора 2 (TCF7L2), який модулює печінковий і периферичний метаболізм глюкози та контроль глікемії. TCF7L2 зменшує активність процесів глюконеогенезу в печінці, ймовірно, інгібуванням транскрипційної активності позитивних регуляторів PEPCK і глюкозо-6-фосфатази. Результати низки досліджень свідчать, що в пацієнтів, які отримують тривале лікування статинами, спостерігається підвищена експресія кластера мікроРНК, а це спричиняє стійку активацію глюконеогенезу, отже, сприяє розвитку ЦД 2 типу.

Результати експериментальних робіт *in vivo* та *in vitro*, клінічних досліджень підтверджують діабетогенну дію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Хоча безліч питань на сьогодні нез'ясовані, фактичні дані свідчать, що статини збільшують ризик розвитку ЦД 2 типу; вплив деяких інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази є вищим за інших (наприклад, симвастатин, розувастатин, аторвастатин порівняно із правастатином).

Основні положення при оцінці ризику розвитку статин-індукованого ЦД

Під час оцінки ризиків розвитку ЦД слід урахувати такі положення:

- в пацієнтів з АССЗ, які отримували статини, ризик приєднання ЦД є на щабель нижчим, ніж небезпека розвитку серйозних несприятливих СС-подій;
- предіабет діагностований у багатьох хворих, у яких спостерігалася маніфестація ЦД (надмірна маса тіла, ІР, генетична схильність тощо);
- застосування статинів могло прискорити появу ЦД на декілька місяців, але зазвичай не спричиняє розвитку ЦД у нетолерантних до нього людей;
- ризик ЦД пов'язаний із застосуванням високоінтенсивної терапії статинами чи високих доз препаратів інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази;
- застосування статинів при маніфестації ЦД надає кількісно більші переваги, оскільки ризик розвитку АССЗ у таких хворих також збільшується.

Отже, в більшості клінічних рекомендацій зазначено, що сукупні переваги статинів переважають занепокоєння, пов'язані з можливістю розвитку ЦД.

Ключові положення, пов'язані з діабетогенною дією статинів:

- метааналіз даних клінічних випробувань виявив збільшення ризику вперше діагностованого ЦД, пов'язаного з терапією статинами, на 10-12%, причому ризик зростає при використанні інтенсивних схем лікування;
- результати менделівських рандомізованих випробувань свідчать, що вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на метаболізм глюкози сприяє зменшенню ефективності основної мети терапії статинами – пригнічення активності інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази;
- дані *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що статини зменшують синтез продуктів мевалонатного шляху та збільшують навантаження клітин ХС, що зумовлює порушення функції β-клітин і зниження чутливості до інсуліну;
- переваги статинів у зменшенні ССЗ значно перевищують негативні наслідки ризику приєднання ЦД, отже, застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази має залежати від індивідуального ризику ЦД;
- застосування статинів до встановлення діагнозу ЦД не збільшує поширеності мікросудинних захворювань; крім того, вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на глікемічний контроль є незначним у пацієнтів із ЦД;
- пацієнтам, які приймають статини (особливо хворим із чинниками ризику розвитку ЦД), необхідно контролювати можливість розвитку дисглікемії, а також надавати відповідні поради щодо дієти і способу життя.

Основні положення, пов'язані з використанням статинів у пацієнтів із високим ризиком розвитку ЦД

Основні положення, пов'язані з використанням статинів у пацієнтів із високим ризиком розвитку ЦД:

- статини – обов'язковий компонент багатофакторної профілактики СС-ускладнень у хворих на ЦД;

- користь від застосування статинів як засобів первинної та вторинної профілактики в пацієнтів дуже високого, високого і помірного ризику значно перевершує ризик виявлення нових випадків ЦД;

- механізми розвитку порушень вуглеводного обміну на тлі ліпідознижувальної терапії статинами є складними та наразі недостатньо вивченими. Ймовірно, існує відмінність за частотою розвитку ЦД у пацієнтів, які отримують різні лікарські препарати із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази;

- ризик розвитку ЦД закономірно пов'язаний із чинниками ризику захворювання в конкретного пацієнта та в більшості випадків спостерігається в хворих із ПТГ.

Особливості високоінтенсивної та середньоінтенсивної терапії статинами наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Високоінтенсивна та середньоінтенсивна терапія статинами* (ESC, 2020)	
Високоінтенсивна терапія статинами (знижує рівень ХС ЛПНЩ на ≥50%)	Терапія статинами середньої інтенсивності (знижує рівень ХС ЛПНЩ на 30% і до <50%)
Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20-40 мг	Аторвастатин 10-20 мг Розувастатин 5-10 мг Симвастатин 20-40 мг Правастатин 40-80 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг Пітавастатин 2-4 мг
Примітка: * дозування 1 р/добу.	

Особливості дозування гіполіпідемічних препаратів наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Дозування гіполіпідемічних препаратів (ESC, 2020)		
Препарати	Рекомендована добова доза	Діапазон доз
Статини		
Ловастатин	20 мг	10-80 мг
Правастатин	40 мг	10-80 мг
Симвастатин	20-40 мг	5-80 ¹ мг
Флувастатин	40 мг	20-80 мг
Аторвастатин	10-20 мг	10-80 мг
Розувастатин	10 мг	5-40 мг
Пітавастатин	2 мг	2-4 мг
Комбіновані препарати		
Езетиміб/симвастатин	10/20 мг	10/10-10/80 мг
Езетиміб/розувастатин	10/10 мг	10/10-10/40 мг
Ніацин/симвастатин зі сповільненим вивільненням	500/20 мг	500/20-1000/20 мг
Примітка: * симвастатин у дозі 80 мг не рекомендується, за винятком випадків, коли пацієнт отримував терапію >1 рік і не спостерігалася випадків міопатії.		

У таблиці 5 наведено рекомендації щодо особливостей медикаментозної терапії ДЛП у хворих на ЦД.

Провідні експерти EAS рекомендують при вирішенні питання про можливість використання статинів у пацієнтів із групи ризику ЦД зважувати співвідношення ризику та вигоди. Очевидно, що користь від застосування статинів у хворих із підвищеним ризиком ССЗ набагато перевищує наявний незначний абсолютний ризик розвитку ЦД 2 типу. Навіть якщо в пацієнта розвивається ЦД, ризики, пов'язані з ССЗ, є набагато більшими, ніж небезпека приєднання ЦД. Перед початком терапії статинами необхідно попередньо оцінити ступінь ризику ЦД. В осіб із високим ризиком розвитку ЦД 2 типу, які отримують статини, необхідно регулярно контролювати рівні НbA_{1c} і глюкози в крові. Ризик переходу від ПТГ до ЦД може бути знижений за рахунок зміни способу життя, а також використання цукрознижувальної терапії. Якщо в пацієнта розвивається ЦД під час лікування статинами, терапію статинами слід продовжувати та здійснювати лікування ЦД відповідно до положень національних рекомендацій. Ця позиція знайшла відображення в рекомендаціях ESC/EAS щодо лікування ДЛП (2020).

Висновки

На сьогодні на молекулярному рівні тривають дослідження, спрямовані на з'ясування статин-індукованих механізмів розвитку ЦД 2 типу. В світлі результатів численних обсерваційних досліджень встановлено, що терапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази впливає на приєднання ЦД 2 типу, однак сприяє зниженню приєднання та/або прогресування ССЗ. Отже, прийом статинів слід продовжувати пацієнтам із високим або дуже високим ризиком ССЗ для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ. Необхідно пам'ятати, що перед початком призначення інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази необхідно оцінити ризик розвитку ЦД.

Таблиця 5. Особливості медикаментозної терапії ДЛП у хворих на ЦД (ESC, 2020)		
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Пацієнтам із ЦД і високими рівнями ХС ЛПНЩ як гіполіпідемічна терапія першої лінії рекомендовані статини:	I	A
призначення статинів визначається за профілем СС-ризiku та з урахуванням рекомендованого цільового рівня ХС ЛПНЩ (або ХС не-ЛПВЩ)	I	A
У разі недосагнення цільового рівня ХС ЛПНЩ рекомендована комбінована терапія, що включає статин і езетиміб	I	B
У пацієнтів із дуже високим СС-ризиком і збереженням високим рівнем ХС ЛПНЩ, незважаючи на комбіновану терапію статинами в максимальній переносимій дозі і езетимібом (або при непереносимості статинів), рекомендовано застосування інгібіторів PCSK9	I	A
Пацієнтам із низьким рівнем ХС ЛПВЩ і високим умістом ТГ слід рекомендувати заходи щодо зміни способу життя (зокрема, зниження маси тіла, зменшення споживання швидкозасвоюваних вуглеводів, алкоголю) і призначення фібратів	IIa	B
Перед призначенням комбінованого лікування доцільно інтенсифікувати терапію статинами	IIa	C
Пацієнтам із ЦД 1 типу та високим СС-ризиком (незалежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ) є доцільним призначення статинів	IIa	A
У безсимптомних пацієнтів із ЦД 1 типу віком >30 років може бути розглянуто призначення статинів	IIb	C
Статини не рекомендовані жінкам репродуктивного віку	III	A
Примітки: ^a клас рекомендацій; ^b рівень доказів; PCSK9 – інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізін-кесинового типу 9.		

ESC (2021) пропонує (як і за профілактики ССЗ у здорових людей) поетапний підхід до контролю ліпідів залежно від ризику, очікуваної користі протягом усього життя, супутніх захворювань та переваг гіполіпідемічної терапії у конкретного пацієнта. Відповідно до нових рекомендацій з профілактики ССЗ, опублікованих ESC у 2021 р., для пацієнтів зі встановленим АССЗ і для хворих на ЦД із дуже високим ризиком (із діагностованим АССЗ чи тяжким ураженням органів-мішеней) цільове значення ХС ЛПНЩ має становити <1,4 ммоль/л (або зниження вихідного показника на ≥50%); для хворих із ЦД віком >40 років і високим ризиком – 1,8 ммоль/л (чи зниження вихідного показника на ≥50%). У вищезазначеному документі наведено рекомендації для відносно здорових людей віком >70 років із дуже високим і високим ризиком ССЗ: цим категоріям слід підтримувати вміст ХС ЛПНЩ на рівні <1,4 ммоль/л і <1,8 ммоль/л відповідно чи знижувати вихідний показник на ≥50%. У хворих на ЦД, які не досягають цільових показників ХС ЛПНЩ за допомогою статинів та/або езетимібу, можна використовувати інгібітори PCSK9 (табл. 6).

Таблиця 6. Рекомендації ESC (2021) з лікування ДЛП у хворих на ЦД		
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Хворим на ЦД 2 типу з дуже високим ризиком ССЗ (із діагностованими АССЗ та/або тяжким ураженням органів-мішеней ^c) рекомендується використовувати інтенсивну ліпідознижувальну терапію, метою якої є зниження ^d рівня ХС ЛПНЩ на ≥50% (досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л)	I	A
Пацієнтам із ЦД 2 типу віком >40 років і з високим ризиком ССЗ рекомендована ліпідознижувальна терапія, кінцевою метою якої є зниження рівня ХС ЛПНЩ на ≥50% (досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л)	I	A
Терапія статинами може бути розглянута в осіб віком ≤40 років із ЦД 1 або 2 типу з ознаками тяжкого ушкодження органів-мішеней ^c та або рівнем ХС ЛПНЩ >2,6 ммоль/л (якщо не планується вагітність)	IIb	C
Якщо цільового рівня ХС ЛПНЩ не досягнуто, слід розглянути можливість комбінації статинів з езетимібом	IIa	B
Примітки: ^a клас рекомендацій; ^b рівень доказів; ^c тяжке ураження органів-мішеней передбачає ШКФ <45 мл/хв/1,73 м ² , ШКФ 46-79 мл/хв/1,73 м ² + мікроальбумінурія, протеїнурія, мікроангіопатія/проксимальна ішемія в 3 різних локалізаціях (як-от альбумінурія + ретинопатія + нейропатія); ^d для досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ слід застосовувати поетапний підхід.		

ЙоСен®



ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ЩИТОВИДКИ КРАЩЕ ЙОД ТА СЕЛЕН

I

ЙОД:
«сировина» для синтезу гормонів

Se

СЕЛЕН:
необхідний для антиоксидантного захисту клітин щитоподібної залози. Бере участь в метаболізмі тиреоїдних гормонів в тканинах і органах

ЙОСЕН - КОМБІНАЦІЯ ЙОДУ ТА СЕЛЕНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ
ЙОДОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ У ДОЗУВАННЯХ ЗГІДНО РЕКОМЕНДАЦІЙ
WHO, UNICEF¹ ТА EFSA^{2,3}



I

150 мкг

Se

75 мкг



I

90 мкг

Se

25 мкг



I

200 мкг

Se

30 мкг

1. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, 3rd ed. 2007.

2. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2014;12(5):3660

3. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2014;12(10):3846

Інформація для фахівців. Дієтична добавка

НАТУРАЛЬНІ ЗАСОБИ
З ДОВЕДЕНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ
OMNIFARMA

Організм стягує «зимовий податок» на Т3, але не кожен може дозволити собі його сплачувати

У пацієнтів з порушенням функції щитоподібної залози (ЩЗ), особливо в хворих, які перебувають на замісній гормональній терапії, узимку спостерігається сезонне зниження рівня трийодтироніну (Т3). Цей «зимовий податок» на Т3 може мати негативні наслідки для здоров'я, а в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом за холодної пори року захворювання може переходити в клінічно маніфестну форму. Чому так відбувається і яке терапевтичне втручання необхідне таким пацієнтам? Спробуємо розібратися в цій статті.

Індивідуальна та сезонна варіабельність рівня тиреоїдних гормонів у здорових осіб

Згідно із сучасною парадигмою функціонування осі «гіпоталамус – гіпофіз – ЩЗ» рівень вільного сироваткового Т3 (FT3) є ключовим показником, стабільність якого організм намагається забезпечити насамперед (Abdalla, Bianco, 2014). Отже, концентрація саме цього тиреоїдного гормону найменше змінюється протягом дня та року в людини зі здоровою ЩЗ. Щоб підтримувати стабільний рівень FT3, організм коригує сироваткові рівні тиреотропного гормону (ТТГ) і тироксину (Т4), тому їхня концентрація може суттєвіше коливатися протягом доби та року.

Що стосується сезонності, то зимовий холодний стрес збільшує потребу в Т3, який необхідний для термогенезу. Для цього організм посилює периферичну конверсію Т4-Т3 (за рахунок підвищення активності дейодинази) і секрецію ТТГ та Т4. Корейське спостережне дослідження продемонструвало, що в здорових людей рівень ТТГ збільшується, коли середня місячна температура становить <10 °С, тоді як рівні загального Т4 та Т3 залишаються стабільними (Kim et al., 2014). Отже, в умовах помірної зими неуразена ЩЗ здатна підтримувати стабільний рівень Т3, хоча при екстремальному холоді навіть у здорових осіб спостерігається зниження його концентрації (Hassi et al., 2001).

А що відбувається взимку в пацієнтів із порушеною функцією ЩЗ?

Фізіологічна потреба в підтриманні рівня FT3 у вузькому індивідуальному діапазоні не зникає у людей з вадами ЩЗ. Однак, на жаль, вони не здатні утримувати його так добре, як здорові люди. Навіть за теплої пори року при подібному рівні ТТГ в осіб із ураженою ЩЗ рівні Т3 є нижчими, ніж у здорових людей. Різниця посилюється взимку, коли збільшується потреба в Т3 для термогенезу. Для підтримання стабільного рівня Т3 підвищується периферична конверсія Т4-Т3 і збільшується секреція ТТГ, однак, на жаль, уражена ЩЗ не здатна секретувати достатню кількість Т4, щоб компенсувати периферичні втрати Т3. Ще гірша ситуація в осіб, котрі перенесли тотальну тиреоїдектомію, адже в них узагалі немає чим перекрити потребу в Т3, що зростає. Саме тому взимку в людей із гіпотиреозом, які за теплої пори року успішно утримують стан еутиреозу завдяки замісній гормональній терапії, рівень FT3 може вийти за межі терапевтичного вікна.

Зниження Т3 в зимовий сезон в осіб з гіпотиреозом добре задокументовано в клінічних дослідженнях. Так, ще в далекому 1984 році цей феномен виявили японські вчені (Hamada et al., 1984). Вони тривалий час спостерігали 7 пацієнток віком від 27 до 66 років із гіпотиреозом на тлі тиреоїдиту Хашимото, ідіопатичної мікседеми та після радіоактивного лікування хвороби Грейвса. Всі вони отримували адекватну замісну гормонотерапію L-тироксинам. У 5 із 7 хворих спостерігалось

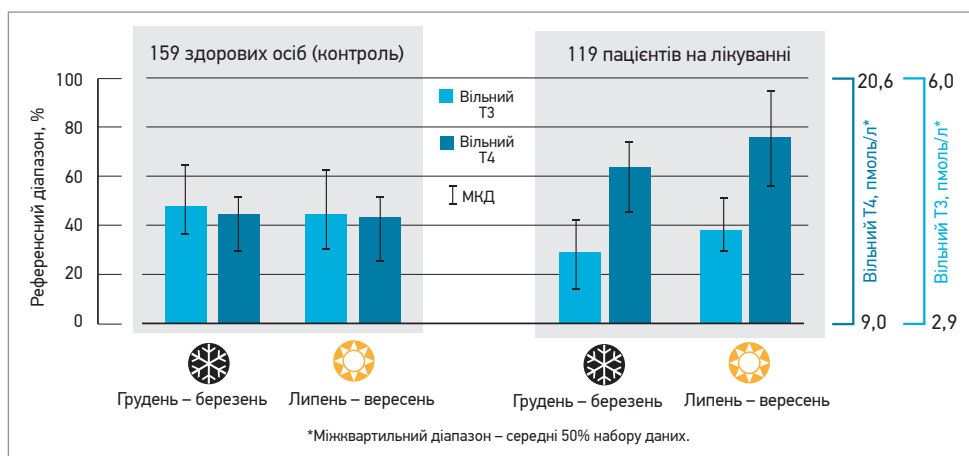


Рис. Сезонна варіабельність рівня тиреоїдних гормонів у здорових осіб і пацієнтів із гіпотиреозом, котрі отримують замісну гормональну терапію (Gullo et al., 2017)

Примітка: МҚД – міжквартильний діапазон.

зниження рівня загального Т3 на 10 нг/дл, Т4 – на 0,2-0,4 нг/дл узимку (порівняно з літом). Водночас, за даними цих авторів, здорові люди не мали значних сезонних відмінностей у жодному із цих показників тиреоїдного статусу. Вільний Т3 в цьому дослідженні не вимірювався. Крім того, в пацієнтів з гіпотиреозом базальна швидкість метаболізму знижилася з 11,2 влітку до -0,7% узимку, тоді як у здорових осіб вона збільшилася з 0,3 влітку до 19,0 взимку.

Важливо зазначити, що дозування L-тироксину в цьому випробуванні коригувалося не за показником ТТГ, а шляхом клінічної оцінки (усунення клінічних ознак і симптомів гіпотиреозу було метою терапії). У результаті пацієнти отримували достатньо високі дози L-тироксину – в середньому 2,09 мкг/кг/день. Для порівняння: середня доза складає 1,6 мкг/кг/день у людей з повною відсутністю функції ЩЗ, якщо переважною терапевтичною метою є нормалізація рівня ТТГ. Оскільки парадигма замісного лікування в дослідженні Hamada та співавт. була агресивнішою за прийняту сьогодні, а також у пацієнтів не спостерігалось чітких клінічних ознак або симптомів гіпотиреозу навіть узимку, коригування дози L-тироксину не було потрібне. Втім, автори зазначають, що сезонне підвищення дози гормону може бути рекомендоване для мешканців регіонів із різкими сезонними коливаннями температури чи для людей, які переїжджають до місцевості з іншим кліматом.

Досить масштабний ретроспективний аналіз, присвячений цій темі, декілька років тому провели італійські вчені (Gullo et al., 2017). Вони ретроспективно оцінили сезонну варіабельність рівнів ТТГ, FT4 та FT3 в пацієнтів з гіпотиреозом після тотальної тиреоїдектомії, а також у здорових добровольців, які мешкають на Сицилії. Виявилось, що в здоровій популяції спостерігається незначне підвищення рівня FT3 взимку, тоді як у пацієнтів з гіпотиреозом, котрі отримують фіксовану дозу L-тироксину протягом року, він знижувався (рис.). В хворих із гіпотиреозом спостерігалось підвищення рівня ТТГ, проте воно не компенсувало зниження вільного Т3.

Хто в групі найвищого ризику?

Три основні фактори визначають ризик сезонного зниження рівня Т3 в пацієнтів

із гіпотиреозом – залишкова функція ЩЗ, терапевтична парадигма й ефективність периферичної конверсії Т4-Т3.

Найважливіша змінна в зимовій втраті Т3 – залишкова функція ЩЗ. Найуразливішими є пацієнти з повною відсутністю ЩЗ або вираженим зниженням її функції, а також особи з рівнем FT3 на нижній межі норми на початку зимового періоду; до таких хворих належать особи з гіпотиреозом, які мають супутні хронічні захворювання, як-от анемія, цукровий діабет або серцева недостатність.

Друга за важливістю змінна – терапевтична парадигма (схема лікування та терапевтичні цілі), яка може створити основу для цілісного дефіциту Т3, а не лише зимового зниження. Більший ризик мають пацієнти, котрі отримують монотерапію L-тироксинам, доза якого коригується за показником ТТГ. Менший ризик спостерігається в хворих, яких лікують комбінацією L-тироксину та Т3, а корекція дози здійснюється на основі декількох лабораторних параметрів (ТТГ, Т3, Т4), а також клінічної картини.

Третя змінна – ефективність периферичного перетворення Т4-Т3, яка дуже варіює як у здорових осіб, так і в людей з тотальною тиреоїдектомією (Midgley et al., 2015). Так, деякі хворі без ЩЗ мають дуже ефективний метаболізм гормону Т4 у Т3 і можуть мати кращі показники Т3, ніж інші хворі з автоімунним тиреоїдитом або частковою тиреоїдектомією. Однак, на жаль, методів рутинної оцінки периферичної конверсії Т4-Т3 наразі не існує.

Наскільки небезпечним є сезонне зниження Т3?

Як і загалом гіпотиреоз, сезонне зниження рівня Т3 може мати негативні наслідки для здоров'я, а насамперед для серцево-судинної та нервової систем (серцева недостатність, прискорене прогресування атеросклерозу, депресія, когнітивні порушення тощо).

При недіагностованому чи нелікованому тяжкому гіпотиреозі зниження Т3 в зимовий час узагалі може спричинити летальний наслідок. Тяжке ускладнення гіпотиреозу (мікседема криза) характеризується високим рівнем смертності, що становить 25-60% (Mathew et al., 2011). Цікаво, що більшість випадків

цього ускладнення припадає саме на зимові місяці в регіонах із холодними зимами (Wiersinga et al., 2018).

Навіть незначні зміни рівня FT3 в межах референтного діапазону можуть зумовити симптоми гіпотиреозу (Hoermann et al., 2019).

Шляхи вирішення проблеми

Найпростіше рішення, яке практично лежить на поверхні, – сезонна корекція дози L-тироксину в зимовий період; при цьому варто враховувати не лише показники ТТГ, а й рівні FT3 і FT4, а також клінічну картину, зокрема, такий важливий симптом, як переносимість холоду.

На жаль, незалежно від сезону монотерапія L-тироксинам не завжди достатньо підвищує FT3 при дозуванні препарату, яке нормалізує рівень ТТГ. Це пов'язано з тим, що деякі пацієнти є «поганими перетворювачами» Т4 (Midgley et al., 2015). Такі хворі потребують комбінованої терапії L-тироксинам і ліотироніном (синтетичний аналог Т3) чи сухим екстрактом ЩЗ в зимовий період. На жаль, такі препарати не представлені на українському фармацевтичному ринку.

Натомість існує ще один фармацевтичний шлях підтримання тиреоїдного гомеостазу. Компенсувати «зимовий податок» на Т3 дозволяє адекватне забезпечення такими важливими для ЩЗ мікроелементами, як йод і селен.

Достеменно відомо, що недостатність селену зумовлює зниження синтезу селенопротеїнів, зокрема йодотироніндейодинази, які відповідають за перетворення Т4 в біологічно активну форму Т3. Саме тому на тлі дефіциту селену погіршується функція тиреоїдних гормонів. Про зв'язок забезпечення селеном і функцією ЩЗ свідчать результати низки епідеміологічних досліджень. Зокрема, масштабне випробування Q. Wu та співавт. (2014), до якого залучили >6 тис. осіб, котрі проживали в регіонах з адекватним і недостатнім забезпеченням селеном, продемонструвало достовірну різницю між ними в поширеності захворювань ЩЗ (маніфестний та субклінічний гіпотиреоз, автоімунний тиреоїдит, зоб), при цьому середній рівень селену в сироватці крові між групами відрізнявся практично вдвічі.

Чеські дослідники також свідчать про статистично значимий зв'язок між забезпеченістю населення селеном, рівнем і функціональною активністю тиреоїдних гормонів. Особливо небезпечними вони вважають поєднаний дефіцит селену та йоду як ключових елементів у забезпеченні нормального функціонування ЩЗ (Kvícal J., Zamrazil V., 2003).

Про роль адекватного забезпечення йодом для функціонування ЩЗ годі й говорити. Оскільки йод входить до складу тиреоїдних гормонів, недостатнє надходження цього мікроелемента безпосередньо відображається у вигляді зниження функції ЩЗ. Наразі дефіцит йоду вважають основною причиною розвитку більшості захворювань ЩЗ.

Для забезпечення адекватного надходження йоду та селену до організму людини рекомендується приймати їх у вигляді комбінованих засобів. ЙоСен® поєднує у собі вищезазначені мікроелементи, сприяючи нормалізації функції ЩЗ, а також містить фізіологічну добову дозу йоду та селену в 1 таблетці – 150 і 75 мкг відповідно, що забезпечує зручність прийому й підвищення комплаєнсу.

Підготував В'ячеслав Килимчук

3y

Полінейропатія тонких волокон

Минулої осені в м. Одеса відбулася Міжнародна неврологічна конференція «XIII Нейросимпозіум 2021». У межах заходу були висвітлені сучасні підходи до лікування болю, нервово-м'язових патологій, захворювань периферичної та екстрапірамідної нервової системи тощо. Традиційно багато уваги було приділено питанням діагностики та лікування полінейропатій. Гість із Литви професор Кестутис Петриконіс розповів про особливості ведення пацієнтів із полінейропатією тонких волокон.

На початку своєї промови спікер зазначив, що полінейропатія сьогодні розглядається як захворювання всього організму з реалізацією патологічного процесу на рівні периферичної нервової системи у вигляді множинного ураження периферичних нервів.

Існує досить багато класифікацій полінейропатії, що враховують етіологію, швидкість розвитку, локалізацію ураження тощо. Залежно від гостроти початку і перебігу полінейропатії розподіляються на гострі та хронічні. Гострі можуть розвиватися протягом декількох днів (до місяця). Зазвичай такий перебіг мають токсичні, судинні, аутоімунні полінейропатії. За хронічних полінейропатій клінічна симптоматика спостерігається протягом декількох місяців або років (полінейропатії при системних захворюваннях сполучної тканини та паранеопластичних процесах, спадкові, діабетичні, диспротеїнемічні – це найчисельніша група полінейропатій).

Залежно від виду уражених нервових волокон розрізняють аксональну, мієлінову, товстих / тонких волокон, автономну, моторну полінейропатію.

Морфологічні зміни, що з'являються при полінейропатіях, характеризуються демієлінізацією, аксональною дегенерацією або їхнім поєднанням. Демієлінізація розвивається при аутоімунних процесах; у появі аксональної дегенерації беруть участь токсико-дисметаболическі, мікроциркуляторні порушення, а також порушення енергетичного метаболізму й активація перекисного окиснення ліпідів. Порушення мікроциркуляції з розвитком ішемії та гіпоксії, порушення енергетичного метаболізму та перекисного окиснення ліпідів є основними патогенетичними механізмами, в результаті яких розвиваються клінічні прояви полінейропатії.

Поширеність нейропатії неухильно збільшується з віком (здебільшого за рахунок метаболічних порушень). Зростає також і кількість ідіопатичних нейропатій. Наприклад, у США кількість діагнованих випадків полінейропатії серед дорослого населення складає ≈40 млн.

Клінічні прояви полінейропатій

Клінічні прояви полінейропатії насамперед залежать від товщини та типу уражених нервових волокон.

Тонкі волокна:

- ✓ пекущий біль, спазми м'язів;
- ✓ шкірна алодія;
- ✓ дизестезія (відчуття холоду, неспокій);
- ✓ колючий біль;
- ✓ порушення відчуття болю та температури;
- ✓ рани стопи;
- ✓ вісцеральні сенсорні порушення.

Товсті волокна:

- ✓ порушення вібраційної чутливості;
- ✓ пропріорецептивні розлади;
- ✓ випадіння рефлексів;
- ✓ порушення нервової провідності;
- ✓ сенсорна атаксія;
- ✓ м'язова слабкість.

Автономні волокна:

- ✓ порушення серцевого ритму, тахікардія;
- ✓ постуральна гіпотензія;
- ✓ порушення потовиділення;
- ✓ гастропарез, закрп, діарея;
- ✓ імпотенція;
- ✓ порушення еякуляції.

Тонкі нервові волокна швидко ушкоджуються, але здатні також і до швидкого відновлення, тому симптоми їхнього ураження можуть бути досить мінливими.

Етіологія полінейропатії дрібних волокон

Найчастішою причиною полінейропатії тонких волокон є метаболічні порушення (метаболічний синдром, цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, гіпо- чи гіпертиреоз). Також її розвиток можуть зумовлювати аліментарні фактори, пов'язані з дефіцитом надходження та всмоктування важливих нутрієнтів у кишечнику (дефіцит вітамінів B₆, B₁₂, зловживання алкоголем, целиакія), аутоімунні процеси (синдром Шегрена, сакроїдоз, амілоїдоз), інфекційні захворювання (ВІЛ, хвороба Лайма, гепатит С або В), прийом низки лікарських засобів (антибіотики, хіміотерапія), паранеопластичні процеси, парепротейнемії, генетичні фактори.

Відомо про випадки розвитку полінейропатії тонких волокон у пацієнтів, котрі перенесли COVID-19.

Найчастіша скарга пацієнтів із полінейропатією тонких волокон – генералізований біль. За даними N. Egenolf і співавт. (2021), майже в 30% випадків спостерігається біль у всьому тілі, дещо рідше – біль нижче голови та в нижніх кінцівках (рис.).

У пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози найбільш ранніми проявами полінейропатії тонких волокон є біль та порушення чутливості нижніх кінцівок. За даними литовських дослідників, оніміння в ногах та/або ступнях були зареєстровані в таких хворих, пошкодження та пекущий біль – у 2/3 пацієнтів, дискомфорт у ногах, що посилювався вночі, – в 1/2 пацієнтів, гіпералгезія та температурна гіпестезія в ногах чи ступнях – у >2/3 хворих (Garsviene D., 2012).

Діагностика полінейропатії тонких волокон

Наразі не існує золотого стандарту діагностики полінейропатії тонких волокон. Діагностичний пошук слід розпочинати зі збирання анамнезу, огляду пацієнта, детального розгляду скарг.

Ключове значення мають такі обстеження, як електро-нейроміографія та біопсія шкіри (дистальна/проксимальна) з підрахунком щільності внутрішньоепідермальних нервових волокон. Для диференційної діагностики з іншими нейропатіями та з метою визначення рівня уражень нервової системи можуть застосовуватися такі методи, як кількісне сенсорне тестування (QST), тести на потовиділення QSART, УЗД нервів і МРТ-нейрографія, тести для визначення функції автономної нервової системи (ортостатична проба, варіабельність частоти серцевих скорочень, реакція зіниць тощо).

Для уточнення етіології полінейропатії рекомендується виконати біохімічний аналіз крові, провести визначення антитіл до низки вірусів.

Також слід пам'ятати, що полінейропатію тонких волокон часто виявляють у пацієнтів із фіброміалгією. За даними A.L. Oaklander і співавт. (2013), у 41% пацієнтів із фіброміалгією були виявлені ознаки полінейропатії тонких волокон шкіри. Адекватне лікування полінейропатії у таких осіб може спричинити зворотний розвиток симптомів фіброміалгії. Крім того, полінейропатія тонких волокон часто є причиною розвитку синдрому хронічної втоми.



К. Петриконіс

Окремо постає питання діагностики полінейропатії тонких волокон у дитячій популяції. За даними низки авторів, найчастішою причиною її розвитку в дітей є вакцинація, сімейна середземноморська лихоманка, целиакія, синдром Шегрена. Полінейропатія тонких волокон у дітей здебільшого проявляється еритромелалгією нижніх кінцівок (розширення артерій і артеріовенозних анастомозів, наслідком чого є раптові почервоніння / потепління кінцівок, особливо пальців стоп) та генералізованими больовими відчуттями. Характерним є синдром постуральної ортостатичної тахікардії та інші прояви з боку автономної нервової системи.

Полінейропатію тонких волокон виявляють у ≈50% дітей із синдромом Елерса – Данлоса.

Лікування

В лікуванні полінейропатії тонких волокон слід виокремити три основні напрями – етіологічний, патогенетичний та симптоматичний. Етіологічна терапія передбачає лікування основного захворювання, що спричинило ураження периферичних нервів. Патогенетична терапія спрямована на корекцію основних механізмів, що зумовлюють розвиток нейропатії. Симптоматичне лікування зменшує больовий синдром, здійснює ремієлінізацію нервових волокон, поліпшує нервово-м'язову передачу тощо.

Як перспективні препарати розглядають мельдоній, ацетилцистеїн (як донатор оксиду азоту) та цибінетид (препарат для стимуляції регенерації, зареєстрований для лікування саркоїдозу). Наразі тривають клінічні дослідження із застосуванням зазначених засобів.

У пацієнтів із метаболічним синдромом дуже важливим етапом лікування полінейропатії тонких волокон є корекція дисліпідемії. Наразі добре відомо про зв'язок рівня холестерину та тригліцеридів із ушкодженням нейронів і аксонів, однак механізми цих змін на сьогодні точно не встановлені. Передбачається, що ці ушкодження можуть бути пов'язані з впливом пальмітату й стеарату на мітохондрії та ацетилтрансферази (Rumora A.E. et al., 2019).

Лікування полінейропатії тонких волокон у пацієнтів із дисліпідемією має бути спрямоване насамперед на блокування ліпотоксичності. З цією метою можуть бути рекомендовані:

- статини або інші гіполіпідемічні агенти паралельно з контролем рівня глікемії;
- харчові добавки мононенасичених жирів (наприклад, олеату);
- заходи, спрямовані на боротьбу з метаболічним синдромом (достатня фізична активність, нормалізація маси тіла).

Для лікування пацієнтів з ідіопатичною полінейропатією тонких волокон рекомендується призначити вітаміни групи В. У більшості випадків такий підхід дозволяє досягти непоганих результатів.

Отже, діагностика полінейропатії тонких волокон є нелегким завданням. Знаючи її етіологію, патогенез, клінічні прояви, можна ідентифікувати більше хворих та призначити необхідне лікування.

Діагностичний пошук причин полінейропатії тонких волокон рекомендується розпочинати з дослідження метаболічного профілю (метаболічний синдром та інші метаболічні порушення), а також дефіцитних станів. Слід враховувати, що полінейропатія тонких волокон може бути причиною больових відчуттів незрозумілого походження та низки інших скарг (фіброміалгія, синдром хронічної втоми тощо). Своєчасне лікування полінейропатії (коригування способу життя) може зумовити повний регрес симптоматики та відновлення пацієнта.

Підготував В'ячеслав Килимчук

3y

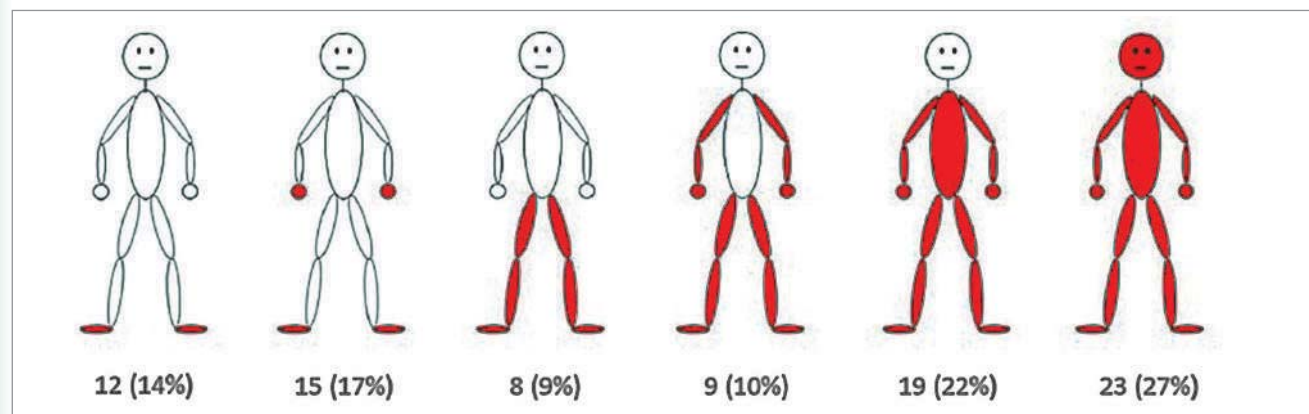


Рис. Генералізований біль у пацієнтів із полінейропатією тонких волокон

НОВИНИ МОЗ


Віктор Ляшко: «Для якісної роботи екстреної медичної допомоги важливо забезпечити кожну хвилину на доїзд до пацієнта»

Щоб у кожному регіоні України, від столиці до найменших сіл, забезпечити оперативний приїзд екстреної медичної допомоги, у 2021 році рекордно оновлено автомобільний парк «швидких». Зокрема, завдяки економії коштів на попередній закупівлі та частковому перерозподілу фінансів з інших напрямів українські заклади екстреної медичної допомоги цьогоріч отримають додаткові автомобілі.

Державне підприємство «Медзакупівлі України» уклало 5 договорів на закупівлю додаткових 245 одиниць автомобілів швидкої медичної допомоги. Загальна вартість автовок – 417 млн грн, з них 346 млн – це кошти, які були заощаджені в рамках попередніх закупівель швидких.

Наразі законтрактовано спеціалізований санітарний транспорт типу С, 4х4, на базі Citroen Jumper. Повний привід дозволяє автомобілям мати підвищену прохідність. Такі автомобілі можуть застосовуватися в умовах снігових заметів, розмитої дороги, гірської місцевості.

Це вже друга партія «швидких», які були закуплені у 2021 році. Раніше, у вересні 2021-го, ДП «Медзакупівлі України» уклало договори на закупівлю 622 автомобілів швидкої медичної допомоги. Таким чином, загалом у 2021 році вдалося придбати 867 одиниць спеціалізованого транспорту.

«Для якісної роботи екстреної медичної допомоги дуже важливо забезпечити кожну хвилину на доїзд до пацієнта. Так, у 2021 році на потреби екстреної медичної допомоги та закупівлю обладнання для закладів охорони здоров'я було виділено понад 2 млрд грн. Загалом вдалося законтрактувати 867 автомобілів швидкої допомоги. Це дозволило нам закрити критичну потребу в оновленні автопарку

та забезпечити нормативний час прибуття бригади на виклик. Однак, на жаль, в нас є ще одна проблема, вирішення якої залежить від кожного. За статистикою, щорічно працівниками диспетчерських служб екстреної медичної допомоги фіксується чверть мільйона неправдивих викликів, які насправді вартують комусь життя», – зазначив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко.

За словами голови МОЗ, кожен громадянин, який звертається по екстрену медичну допомогу, має бути свідомим і розуміти, що хибний виклик – це ризик обірвати чиєсь життя.

Нагадаємо, що у 2021 році в Україні розпочато впровадження нових стандартів у роботі екстреної медичної допомоги. Залежно від стану пацієнта звернення поділяються на чотири категорії: критичні, екстрені, неекстрені й непрофільні. До пацієнтів із критичним станом «швидка» має приїжджати за 10 хв із моменту надходження звернення до диспетчера. Водночас пацієнти, які належать до категорії екстрених, мають чекати на прибуття бригади швидкої щонайдовше 20 хв.

До решти категорій (неекстрені й непрофільні) диспетчер направить вільну бригаду швидкої, яка не виконує критичні або екстрені виклики, або ж скерує такого пацієнта до лікаря, який надає первинну медичну допомогу.

Діти віком від 6 міс до 6 років, не щеплені від поліо вчасно, будуть вакциновані наприкінці січня 2022 року

Всі діти віком від 6 міс до 6 років, які не отримали потрібні щеплення від поліомієліту вчасно або отримали їх із порушенням Національного календаря профілактичних щеплень, будуть вакциновані інактивованою поліовакциною (ІПВ). Вакцинація має розпочатися наприкінці січня 2022 року. Після завершення цього раунду буде проведено три тури додаткової

імунізації дітей до 6 років оральною поліовакциною (ОПВ).

«Поліомієліт загрожує величезній кількості невакцинованих і не повністю вакцинованих дітей невиліковним паралічем і навіть смертю. Єдиним і безальтернативним захистом від хвороби є щеплення. Я закликаю батьків негайно перевірити, чи зробили вони всі щеплення своїм дітям. Якщо є порушення календаря щеплень або пропущені вакцинації, потрібно звернутися до педіатра чи сімейного лікаря та зробити щеплення», – заявив Ігор Кузін, головний державний санітарний лікар.

Батькам дітей від 6 міс до 6 років, які пропустили одне або обидва щеплення, рекомендовано звернутися до педіатра чи сімейного лікаря, аби отримати для своєї дитини захист від поліомієліту. В Україні вакцинація від поліомієліту входить у перелік обов'язкових гарантованих державою щеплень. Їх можна зробити у державних медичних закладах безоплатно. Вакцини, які використовують державні й приватні клініки, безпечні, зареєстровані та дозволені для використання в Україні.

План щеплення дітей затверджений наказом МОЗ України від 30.12.2021 № 2922. Документ розроблений у консультації з національними та міжнародними експертами у відповідь на виявлення вірусу у 20 дітей на Рівненщині й Закарпатті восени 2021 року. Відповідно до плану, передбачається вакцинація від поліомієліту нещеплених дітей до 6 років. Національним планом передбачена низка першочергових активностей, у тому числі затвердження регіональних координаційних механізмів із реагування на спалах поліомієліту, посилення системи епідеміологічного нагляду та моніторингу навколишнього середовища, проведення форсованої планової імунізації дітей від 6 міс до 6 років вакциною ІПВ, проведення турів додаткової імунізації дітей вакциною ОПВ до 6 років тощо.

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

2022

ЛВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

24-26 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

27 МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- VI спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ПАРТНЕР ФОРУМУ: **PHILIPS**

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ: **МЕДТЕХНІКА**

ЗА ПІДТРИМКИ: Міністерства охорони здоров'я України
Департамент охорони здоров'я ЛОДА

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2949112, 2949113

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

Гал-ЕКСПО
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

24-26 ТРАВНЯ 2022

Палац мистецтв, вул.Коперника, 17

ЛВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

27 МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ЗА ПІДТРИМКИ: Міністерства охорони здоров'я України
Департаменту охорони здоров'я ЛОДА

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ: **МЕДТЕХНІКА**

Багато років поспіль Форум та виставка є найбільшим у західному регіоні спеціалізованим проєктом, який представляє сучасне медичне та реабілітаційне обладнання, фармацевтичні препарати, вироби медичного призначення, сучасні методики лікування, новітні технології, практичну платформу для навчання й обміну досвідом фахівців з України та ближнього зарубіжжя.

У програмі: науково-практичні конференції, фахові школи, майстер-класи, демонстрації нових технологій, матеріалів, спеціалізована експозиція «Реабілітація».

Для участі та відвідування необхідно зареєструватись на сайті:
<http://www.galexpo.com.ua/galmed/>

ІНФОРМАЦІЯ

Тел.: +380 (32) 294-91-12, +380 (67) 671-14-36

E-mail: nml@galexpo.lviv.ua

Facebook: <https://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum>

Сайт: <http://www.galexpo.com.ua/galmed/>

Роль нейротропних вітамінів у регенерації нервів: від експериментів до належної клінічної практики

Ушкодження та регенерація повсякчас природно відбуваються в периферичній нервовій системі. Якщо баланс цих двох процесів порушується, наприклад, при хронічних захворюваннях, таких як цукровий діабет, ушкодження без належного відновлення спричиняє нейропатію. Ушкодження нерва може мати одну чітко визначену причину, приміром травматичне стиснення або перетин, але в більшості випадків і майже завжди при хронічних захворюваннях діє сукупність причин, як-от розриви, витягування, вібрація, компресія, ішемія, запалення, вплив алкоголю, метаболічні (гіперглікемія) чи токсичні чинники (хіміотерапія), хірургічні втручання, генетичні аномалії, а також дефіцит вітамінів групи В [1-3].

Нерви мають дивовижну здатність відновлюватися; регенерація можлива навіть доти, доки не ушкоджені $\approx 50\%$ волокон у нерві, що вважається «точкою неповернення». Коли периферичний нерв ушкоджується в центрі (з розривом аксонів), навколишні не нервові клітини ініціюють т. зв. валлерівську дегенерацію (рис.). Протягом одного-декількох днів після травми відбувається деградація (фрагментація) частин аксона. Згодом у місці ушкодження скупчуються макрофаги, які утилізують мієлін і мертві клітини; дистальна кукса нерва дегенерує. Крім того, прилеглі клітини створюють середовище, яке підтримує регенерацію аксонів протягом подальших місяців [4, 5].

Деякі вітаміни групи В виявили властивості підтримувати процес регенерації нервів. Вітаміни B_1 (тіамін), B_6 (піридоксин) і B_{12} (кобаламін) ще називають нейротропними через їхні важливі функції у нервовій системі. В численних експериментах на тваринах вивчені їхні ефекти на гістологічному чи молекулярному рівні, а в клінічних дослідженнях доведена здатність покращувати функції нервів, а також полегшувати симптоми периферичної нейропатії у різних груп пацієнтів. Нещодавно опублікований систематичний огляд Сімони Балтруш (Simone Baltrusch; Інститут медичної біохімії та молекулярної біології Медичного університету м. Росток, Німеччина) узагальнив наукові факти щодо нейрорегенеративних властивостей окремих вітамінів B_1 , B_6 і B_{12} , а також їхніх комбінацій [6].

Чому це важливо?

Через демографічні тенденції нейрорегенеративні захворювання, як-от периферична нейропатія, стають все поширенішими, отже, необхідні ефективні та доступні методи лікування. Яскравим прикладом є цукровий діабет, на який, за даними Міжнародної федерації діабету, зараз страждають 463 млн людей у всьому світі. Нейропатія – одне з найчастіших пізніх ускладнень цього захворювання. Процес дегенерації нервів розпочинається не із прояву цукрового діабету, а вже з порушення толерантності до глюкози. До моменту появи клінічних симптомів діабетичної нейропатії часто вже відбулася значна та незворотна втрата нервів («точка неповернення») [7]. До того моменту, коли діагностовано зниження швидкості нервової провідності мієлінізованих нервових волокон типу А δ , нейропатія вже прогресує роками, а лікування розпочинається надто пізно. Діагностичний метод конфокальної мікроскопії рогівки ока, який останнім часом все частіше використовується, дозволяє неінвазивно виявляти зміни в тонких С-нервових волокнах [8, 9]. Раніше щільність периферичних нервових волокон можна було визначити лише інвазивно шляхом пункції шкіри та подальшого імунофлуоресцентного

фарбування, але незалежні дослідження довели, що втраті іннервації шкіри при діабетичній полінейропатії передують значне скорочення щільності нервів субепітеліального сплетення рогівки [10]. Отже, терапевтичні концепції також мають бути переосмислені з погляду вдосконалення діагностики.

Скринінг на нейропатію в кожного пацієнта з порушенням толерантності до глюкози чи клінічними проявами цукрового діабету має стати належною клінічною практикою, адже ефективне лікування існує і коштує не дорожче за цукрознижувальну терапію. Автори подвійного сліпого рандомізованого контрольованого дослідження дійшли висновку, що нейротропні вітаміни групи В є відправною точкою в лікуванні діабетичної полінейропатії [11]. На додаток до полегшення суб'єктивних симптомів, як-от парестезії, також спостерігалось покращення об'єктивно оцінюваних параметрів, а саме: зниження порогу сприйняття вібрації на другій п'ястковій та плесковій

кістках і збільшення швидкості провідності маломіліметровим нервом. Інші клінічні дослідження й експерименти на тваринах підтвердили користь постійного введення вітамінів B_1 , B_6 та B_{12} для лікування діабетичної нейропатії [6].

Ролі різних вітамінів групи В у процесах життєзабезпечення нервових структур неоднакові. Навколо нейротропних властивостей народжуються міфи та з'являються хибні уявлення. Хоча до кінця не зрозуміло, як вітаміни підтримують процеси регенерації, деякі дослідження надали чіткі докази впливу цих речовин на гістологічному, молекулярному та функціональному рівнях.

Вітамін B_1

Вітамін B_1 (тіамін) має ключову роль як коензим у вуглеводному обміні, який є основним джерелом енергії для нервових волокон. Тіамінпірофосфат необхідний для утворення пірувату в реакціях окисного енергетичного метаболізму, що

зрештою зумовлює вироблення аденозинтрифосфату. Крім того, за даними декількох досліджень, тіамін діє як місцевий антиоксидант, захищаючи нерви від окисного ушкодження [6].

Два дослідження на тваринах виявили ефекти вітаміну B_1 щодо регенерації нервів. Stracke та співавт. продемонстрували, що вітамін B_1 захищає периферичні нерви від ушкоджень, спричинених гіперглікемією, особливо за його призначення на початковій стадії розвитку діабету. Швидкість нервової провідності значно зросла після 3 міс лікування вітаміном B_1 порівняно з контролем, що було пов'язано зі зниженням утворення кінцевих продуктів глікування [12]. Крім того, Сонг і співавт. виявили, що введення вітаміну B_1 після хронічного стиснення дорсальних нервових корінців забезпечує покращення передачі сигналу та водночас знижує підвищену збудливість [13], а це свідчить про регенеративний ефект.

Ці результати підтверджуються дослідженням, проведеним Geng і співавт., яке демонструє, що вітамін B_1 сприяє виживанню нейронів мозку у культурі клітин високої щільності [14]. Крім того, дослідження за участю пацієнтів, які страждали на хворобу дефіциту тіаміну, бері-бері, надало гістологічні докази регенеративного ефекту тіаміну. Побачивши кластери шваннівських клітин із регенованими аксонами (деякі навіть

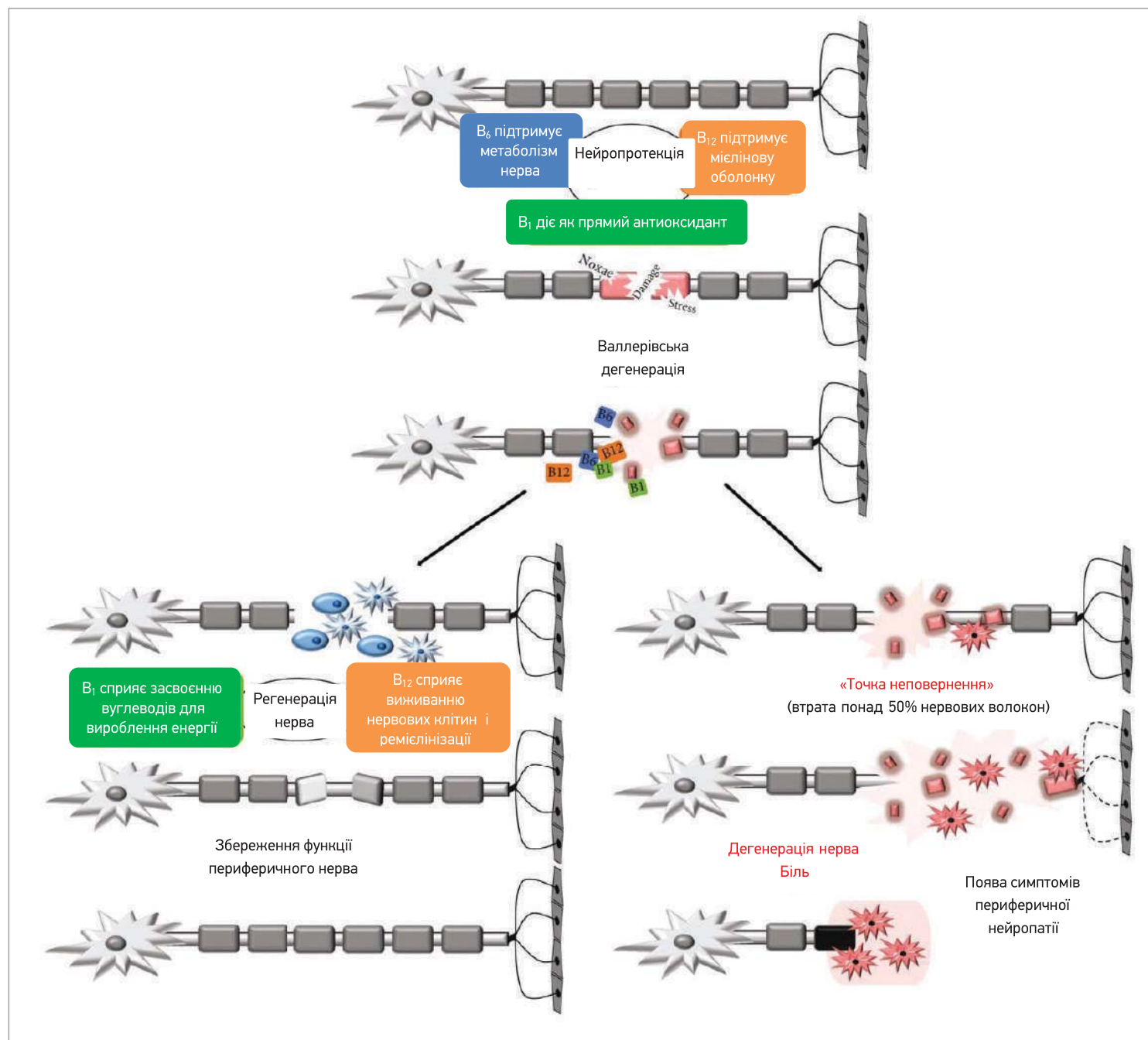


Рис. Нейротропні вітаміни групи В можуть запобігти проявам периферичної нейропатії, спрямовуючи процес валлерівської дегенерації на регенерацію та ремієлінізацію (адаптовано за S. Baltrusch [6])

з ремієлінізованими), автори дійшли висновку, що вітамін В₁ стимулює регенерацію після аксональної або валлерівської дегенерації, яка спостерігається за авітамінозу [15].

Загалом вітамін B₁ (тіамін) має ключову роль у процесі регенерації нервів: у нервових клітинах він сприяє утилізації вуглеводів для виробництва енергії та захищає їх від окисного стресу, що має наслідком полегшення больових відчуттів і зниження підвищеної збудливості [6].

Вітамін В₆

Вітамін В₆ (піридоксин) необхідний для метаболізму амінокислот. Зокрема, він бере участь у синтезі нейромедіаторів, як-от ГАМК і серотонін, які передають сигнали в нервовій системі. Вітамін В₆ може контролювати вивільнення глутамату шляхом пригнічення пресинаптичного потенціал-залежного входження іонів Ca²⁺ й активності протеїнкінази С. Окрім того, вітамін В₆ може, підвищуючи синтез ГАМК, збалансувати активність збудливих глутаматергічних нейронів. Він також необхідний для синтезу сфінголіпідів – важливих складових мієлінової оболонки, що вкриває нерв [6].

В експериментальних дослідженнях вітамін B₆ протидівав шкідливому ефекту надмірного вивільнення глутамату, який є важливим механізмом ураження нейронів при багатьох неврологічних захворюваннях [16]. Клінічні докази регенеративної функції B₆ були отримані в дослідженні за участю пацієнтів із синдромом зап'ястного каналу (компресійна травма нервів), під час якого лікування вітаміном B₆ збільшувало швидкість провідності чутливими нервовими волокнами

та в такий спосіб зменшувало клінічні симптоми [17].

Отже, вітамін В₆ (піридоксин) має ключову роль у синтезі нейромедiatorів, пригнічує вивільнення нейротоксичного глутамату та відновлює функцію чутливих нервів [6].

Вітамін В₁₂

Докази регенеративної функції вітаміну B_{12} (кобаламіну) є найчисленнішими; вони доступні з 15 експериментальних досліджень. Результати показали, що він сприяє утворенню мієліну та пригнічує реакції валлерівської дегенерації, а також (як вітаміни B_1 і B_6) є нейропротектором. Кобаламін необхідний для фолатзалежного циклу метіоніну. Якщо кількість B_{12} не покриває потребу (яка значно збільшується під час регенерації нервів й утворення мієліну), не тільки не можуть утворюватися важливі білки (наприклад, основний білок мієліну), а й накопичується гомоцистеїн, що сприяє окислювальному стресу та ушкодженню. Це може посилити валлерівську дегенерацію та затримати чи навіть унеможливити процеси регенерації [6].

Важлива роль вітаміну B_{12} у регенерації аксонів через стабілізацію мікротрубочок була виявлена при деяких захворюваннях центральної нервової системи. Інший ефект (вплив на рівень стресу ендоплазматичного ретикулу, ЕР), імовірно, є вирішальним для функціонування периферичної нервової системи. В разі ушкодження нерва, що супроводжується запаленням, стрес ЕР особливо зростає і перевищує рівень самозахисту, а це спричиняє загибель нейронів [6].

Використовуючи вітамін В₁₂ для регенерації після травми сидничного нерва, Уан і співавт. продемонстрували, що він не лише значно сприяє функціональному відновленню, а й збільшує кількість мієлінових волокон, їхній діаметр, а також діаметр аксонів [18].

Терапевтичний ефект вітаміну B_{12} включає активізацію багатьох нейротропних факторів, зокрема фактора росту нервів (NGF) і мозкового нейротрофічного фактора. Посилений кобаламіном білковий метаболізм, як вважають, теж сприяє виживанню та регенерації нервів [6]. У дорослій периферичній нервовій системі доступність нейротрофічних факторів у потрібній кількості та в потрібному місці критично важлива для виживання нейронів. Дослідження доводять, що вітамін B_{12} підтримує баланс між нейротрофічними факторами, а не лише стимулює їхню експресію [19]. Як показано для центральної нервової системи (але, ймовірно, справедливо і для периферичної), вітамін B_{12} може знижувати рівні фактора некрозу пухлини- α , а інтерлейкін-6 і NGF активізувати, сприяючи в такий спосіб регенерації нервів після травми [19]. Інше дослідження продемонструвало, що лікування вітаміном B_{12} відтермінувало початок діабетичної периферичної нейропатії через посилення експресії гена інсуліноподібного фактора росту-1 [12].

Тож існують переконливі докази того, що вітамін B₁₂ (кобаламін) має особливо важливу роль у регенерації нервів, сприяє виживанню нервових клітин і ремієлінізації волокон, завдяки чому покращується або навіть повністю відновлюється функція нерва, досягається фізіологічна швидкість провідності сенсорними волокнами [6].

Комбінація вітамінів B₁, B₆ і B₁₂

Поєднання вітамінів B_1 , B_6 і B_{12} з їхніми різнобічними регенеративними та нейротрофічними властивостями забезпечує синергію [20], тобто ефекти комбінації перевищують просту суму ефектів окремих вітамінів. Це було підтверджено Jolivalт і співавт., які продемонстрували, що комбінація вітамінів B_1 , B_6 і B_{12} відновлювала функцію чутливих нервів за цукрового діабету ефективніше, ніж окремі вітаміни B , окрім того, робила це залежно від дози [21]. В експерименті *in vitro* приріст нерва гангліїв спинного корінця був більшим під впливом комбінації високих доз вітамінів B_1 , B_6 і B_{12} порівняно з комбінаціями, в яких лише 1 із 3 вітамінів був представлений у високій дозі [22]. В інших дослідженнях [23] також спостерігали прискорену регенерацію нервів під дією комбінації вітамінів B_1 , B_6 і B_{12} .

Отже, С. Балтртруш зазначає, що всі 3 виділені вітаміни групи В можуть створити необхідні умови для успішної регенерації нервів (кожен за допомогою індивідуальних механізмів дії). Вітамін В₁ сприяє виробленню енергії, необхідної для процесу, й діє як антиоксидант, тоді як вітамін В₆ є життєво важливим для синтезу нейромедіаторів та інгібування вивільнення нейротоксичного глутамату. Вітамін В₁₂ значною мірою сприяє живинню нервових клітин і бере безпосередню участь у ремієлінізації та підтримці мієлінових оболонок [6].

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

NB-22-12-2021-Rx2-7.1



ДОВІДКА «ЗУ»

Нейробіон – еталонний В-вітамінний комплекс для парентеральної та пероральної терапії

Нейробіон – оригінальний комплекс вітамінів B₁, B₂ і B₁₂ у терапевтичних дозуваннях (розробка всесвітньо відомої новаторської компанії Merck). Уперше він був зареєстрований в Австрії у 1962 році та за понад півстоліття здобув заслужене визнання лікарів. Так, за даними аналітичної компанії IQVIA, за дворічний період до травня 2018 року Нейробіон став світовим лідером продажів серед вітамінних комплексів / мінералів і нутрієнтів [24]. Наразі торгова марка Нейробіон належить не менш відомому гіганту фармацевтичної індустрії – Procter & Gamble. В Україні маркетингом препаратів лінійки Нейробіон займається провідна індійська генерична компанія «Др. Реддіс Лабораторіс».

Одна ампула Нейробіону для ін'єкцій (3 мл) містить тіаміну гідрохлориду (вітаміну В₁) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітаміну В₆) 100 мг, ціанокобаламіну (вітаміну В₁₂) 1 мг. Одна таблетка Нейробіон містить тіаміну дисульфід 100 мг, піридоксину гідрохлориду 200 мг і ціанокобаламіну 200 мг. Дві лікарські форми надають можливість ступеневої терапії та обрання шляху введення залежно від клінічної ситуації, місця лікування і вподобань пацієнта. Нейробіон для ін'єкцій відзначається ще й оригінальною технологією виробництва. Фармакологи Merck домоглися сумісності 3 вітамінів в одній ампулі з мінімальним застосуванням консервантів [25], що забезпечує тривалий термін зберігання без втрати біологічної активності компонентів і зручність застосування (1 ін'єкція замість роздільного введення вітамінів).

Нейробіон зареєстрований як лікарський засіб із показаннями для лікування неврологічних захворювань, які супроводжуються дефіцитом вітамінів групи В. До таких захворювань належать діабетична нейропатія, больові синдроми з нейропатичним компонентом (біль у спині, міофасціальні синдроми), біль після інсульту, постгерпетична невралгія тощо.

Екзогенне введення вітамінів В₁, В₆ і В₁₂ не лише відновлює ланцюжки енергетичного та пластичного обміну в нейронах, як це детально продемонстровано в огляді С. Балтруш [6], а й забезпечує відчутний ефект полегшення симптомів і покращення чутливості при нейропатіях різного походження. Найбільшу доказову базу в цьому напрямі має оригінальний В-вітамінний комплекс Нейробіон, який спеціально досліджувався в клінічних групах пацієнтів із різними неврологічними захворюваннями. Так, рандомізоване подвійне сліпе дослідження DOLOR довело, що одночасна терапія Нейробіоном із нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) є ефективнішою за монотерапію НПЗП у хворих із гострим люмбаго. В результаті лікування 46% пацієнтів у групі Нейробіон + НПЗП досягли суттєвого зменшення болю та функціонального відновлення вже через 3 дні терапії. Згодом терапія з включенням В-вітамінного комплексу зменшувала частоту рецидивів болю в спині майже вдвічі [26].

Оригінальна технологія виробництва, якісна методологія клінічного вивчення та багаторічний досвід застосування роблять Нейробіон еталонним В-вітамінним комплексом для лікування нейропатій різного походження.



Тразодон у разі пов'язаного з COVID-19 СІЗЗС-резистентного посттравматичного стресового розладу в медичних працівників: два клінічні випадки

Коронавірусна хвороба (COVID-19) стала потужним чинником стресу для всього населення світу через кілька провідних причин, як-от карантин, страх перед зараженням, смертю й іншими травматичними подіями (Giallonardo V. et al., 2020; Adiukwu F. et al., 2020). Однак медичні працівники заплатили чи не найвищу ціну протягом цієї пандемії з погляду летальності, захворюваності та психологічного добробуту (Horeish D. et al., 2020). Дослідження показують, що ця популяція має підвищений ризик розвитку тяжкого посттравматичного стресового розладу – ПТСР (Haghgoshayie E. et al., 2020; Haghgoshayie E., 2004). Рання діагностика та своєчасне лікування ПТСР у медичних працівників може відновити їхнє задовільне самопочуття та суттєво вплинути на функціонування медичних служб, зменшити вигорання, скоротити кількість днів, вимушено проведених поза роботою, покращити особистісні й командні можливості та якість роботи.

Далі представлено переклад огляду двох клінічних випадків медпрацівників, безпосередньо залучених до лікування пацієнтів із COVID-19, зі стійким до селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) ПТСР, який було подолано за допомогою додавання до основної терапії тразодону з пролонгованим вивільненням (Триттіко).

У кількох дослідженнях показано, що медичні працівники мають високий ризик розвитку ПТСР, порушення адаптації й інших розладів, пов'язаних із травмою (Raudenská J. et al., 2019; Carmassi C. et al., 2020; Haghgoshayie E. et al., 2020; Haghgoshayie E., 2004).

ПТСР є тяжким психічним розладом (Kishimoto A. et al., 2014; Bae S.M. et al., 2014) і особливо підступним саме в медиків, оскільки вони, хоч як це дивно, неохоче звертаються по професійну допомогу (Shi L. et al., 2017). Ба більше, під час пандемії медичні працівники відчують значно сильніший страх, тривалі симптоми збудження та незадоволення роботою (Carmassi C. et al., 2020).

СІЗЗС є стандартом фармакологічного лікування пацієнтів із ПТСР, але іноді трапляються випадки розладу, стійкого до СІЗЗС (Sutherland M.E., 2019).

Тразодон – представник нового класу мультимодальних антидепресантів (взаємодіє з ≥ 2 фармакологічними мішенями та характеризується ≥ 2 механізмами дії) (Cuomo A. et al., 2020). Тразодон вибірково інгібує зворотне захоплення серотоніну нейронами та є антагоністом 5-HT_{2A}. Інші дії тразодону включають антагонізм до кількох різних рецепторів, у тому числі 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, адренергічний α_1 , і частковий агонізм до 5-HT_{1A} (Goracci A. et al., 2016). В описаних клінічних випадках автори призначали тразодон із подовженим вивільненням (технологія Contramid®; препарат Триттіко), який застосовується 1 раз на добу. Тразодон призначений для оптимізації антидепресивної дії з ансіолітичним/гіпнорегулювальним ефектом (Goracci A. et al., 2016; Cuomo A. et al., 2019).

Згідно з рекомендаціями CARE (для звітів про випадки захворювання; Riley D.S. et al., 2017) автори повідомили про два випадки медичних працівників, що брали участь у лікуванні пацієнтів із COVID-19, із ПТСР, стійким до СІЗЗС, за якого

до основної терапії додавали тразодон. Обидва пацієнти дали письмову інформацію згоду на повідомлення про свої випадки.

Клінічний випадок 1

Анамнез і симптоми

Медбрат 33 років без особистої або сімейної історії психічних захворювань звернувся по допомогу до амбулаторного закладу в м. Терамо (Італія). Працював у відділенні інтенсивної терапії. Висловлював скарги на симптоми, які свідчили про ПТСР, зокрема гіперзбудження, відчуття відірваності від свого життя та близьких, симптоми уникання, пов'язані з травмою (пацієнт більше не працював, оскільки перебував на лікаряному), безнадійність і депресивні прояви, повторне переживання травматичних і тривожних думок, кошмари про смерть, яку він бачив, а також зараження й інтубацію. У березні 2020 р. прийняв есциталопрам (ЕСЦ) 20 мг, призначений лікарем загальної практики, з частковою користю щодо відчуття безнадійності й симптомів депресії та зниження гіперзбудження й відстороненості. Проте кошмари були дуже тривожними, супроводжувалися частими пробудженнями та порушували сон.

Діагностика

Діагноз ПТСР було встановлено на підставі показників М.I.N.I. – Міжнародного нейропсихіатричного опитувальника (Pettersson A. et al., 2018) і шкали травми Девідсона (DTS), згідно з якою було отримано такі дані: оцінка частоти (FS) – 49 балів, ступінь тяжкості (SS) – 57 балів і загальний бал (TS) – 107 балів.

Втручання

Пацієнт відмовився від прийому бензодіазепіну, який було призначено для поліпшення сну, та мелатоніну, оскільки не отримував від їх застосування жодної користі. Хворому запропоновано додати низьку дозу тразодону 1 раз на добу (75 мг перед сном), щоб посилити дію ЕСЦ та покращити сон.

Після 1 тиж лікування пацієнт повідомив про покращення якості сну та незначне зниження показників DTS (FS – 40, SS – 39, TS – 79). Через 3 тиж терапії хворий

заснав, що кошмари майже зникли, а симптоми значно полегшилися (DTS: FS – 20, SS – 21, TS – 41).

Було вирішено продовжити прийом тразодону в попередній дозі 75 мг на добу та зменшити дозу ЕСЦ до 10 мг на добу. Після 2 тиж безперервного поліпшення пацієнт показав чудову реакцію без побічних ефектів (DTS: FS – 0, SS – 11, TS – 23) зі зникненням кошмарів. Хворий повернувся до роботи.

Результати

Останній візит пацієнта до спеціалістів відбувся в жовтні 2020 р., після чого його було виписано з-під спостереження (DTS: FS – 3, SS – 5, TS – 8). Хворий приймав ЕСЦ 10 мг на добу та тразодон 75 мг на добу. Про жодні побічні ефекти не повідомляв. Надалі погодився розпочати когнітивно-поведінкову терапію, орієнтовану на травму (TF-CBT).

Клінічний випадок 2

Анамнез і симптоми

Медсестра в інфекційному відділенні 44 років без особистої чи сімейної історії психічних захворювань звернулася до амбулаторного закладу в регіоні Центральної Італії через розвиток симптомів ПТСР. Жінка відчувала сильне вигорання через симптоми депресії, страх зараження себе та близьких, ангедонію, гіперзбудження, небажані нав'язливі думки про пацієнтів із COVID, яких бачила. Вона уникала місць, які нагадували їй про COVID, і була відсутня на роботі майже 40 днів до першого візиту. Незважаючи на те що пацієнтка перебувала вдома, їй снилися тривожні кошмари, пов'язані з вірусом, інфекцією та відчуттям, що вона перебуває в інфекційному відділенні й задихається. Повторні раптові пробудження вночі порушували не лише її сон, а й сон чоловіка та сина, тому жінка воліла спати на дивані. Пацієнтка приймала низьку дозу (20 мг) пароксетину, яку призначив приватний психіатр у квітні 2020 р., без користі.

Діагностика

Під час першої оцінки було діагностовано ПТСР, що підтверджено даними М.I.N.I. (Pettersson A. et al., 2018) і показниками DTS, що виявилися надзвичайно високими (FS – 59, SS – 61, TS – 120).

Пацієнтка розповіла, що сон є основною проблемою «через кошмари про те, що я хвора й задихнуся».

Втручання

Хворій призначили міртазапін 15 мг перед сном і збільшили дозу пароксетину до 40 мг на добу. Проте через 2 тиж пацієнтка припинила прийом міртазапіну через надмірну сонливість і відсутність переваг щодо нічних кошмарів. Вона продовжувала приймати пароксетин, відзначаючи незначний вплив на симптоми депресії. Оцінки DTS залишалися високими (FS – 51, SS – 52, TS – 103), а кошмари – реалістичними. Утім, пацієнтка відмовилася додавати інші ліки, сподіваючись на позитивний ефект пароксетину, титрованого до 40 мг на добу. Після ще 3 тиж без поліпшення жінка знову звернулася по допомогу, й лікарі прописали тразодон 75 мг перед сном, на додаток до пароксетину. Хвора не повідомила про суттєві переваги після тижня комбінованої терапії, за винятком незначного покращення якості сну. Було вирішено збільшити дозування тразодону до 150 мг. Через 2 тиж пацієнтка відзначила незначне покращення загальних показників ПТСР за DTS (FS – 40, SS – 32, TS – 72). Дозу пароксетину було знижено до 20 мг на день і продовжено прийом 150 мг тразодону. Після 1 міс безперервного поліпшення (переважно щодо якості сну та нічних кошмарів) хвора досягла достовірної відповіді на лікування (DTS: FS – 26, SS – 23, TS – 49) без побічних ефектів. Ще через місяць вона повернулася до роботи й почала психологічне консультування (DTS: FS – 12, SS – 10, TS – 22).

Результати

Останній візит було здійснено в жовтні 2020 р., і хвора вже не потребувала спостереження (DTS: FS – 7, SS – 6, TS – 13). Приймала пароксетин 20 мг і тразодон 150 мг. Жодних побічних ефектів не спостерігалось.

Обговорення

Станом на сьогодні це перший матеріал, у якому повідомляється про успішну комбінацію СІЗЗС і тразодону (Триттіко) у лікуванні ПТСР, резистентного до СІЗЗС, у медичних працівників.

В обох клінічних випадках автори діагностували ПТСР за допомогою клінічної оцінки й інтерв'ю з медичними працівниками, які зазвичай проводяться в реальній клінічній практиці за допомогою М.I.N.I. та DTS для кількісної оцінки тяжкості симптомів і подальшого спостереження.

СІЗЗС і TF-CBT є стратегією першої лінії для лікування ПТСР, але в деяких пацієнтів можуть зберігатися симптоми та функціональні порушення (López C.M. et al., 2019; De Berardis D. et al., 2020). Тому орієнтація на ці симптоми є вкрай важливою для ефективного лікування стійкого ПТСР (De Berardis D. et al., 2015). Більшість фахівців стверджують, що ПТСР і вперті кошмари не слід розглядати як стійкі до лікування, якщо не було

проведено адекватної терапії празозином (Reist C. et al., 2020; Maguire P.A. et al., 2020; Ketenci S. et al., 2020). Але цей лікарський засіб недоступний в Італії, де описано клінічні випадки, тож автори розглянули альтернативну стратегію.

Низькі дози тразодону (≤ 150 мг на добу) діють на рецептори 5-HT_{2A}, 5-HT₁ і насамперед α_1 , що чинить седативно-снодійний ефект (Vgontzas A.N. et al., 2020). Дія рецепторів α_1 може пояснити позитивний ефект доповнення тразодоном у наведених клінічних випадках. Цей ефект може дещо нагадувати дію празозину, що позитивно впливає на нічні кошмари та сприяє ремісії симптомів (Montalbano A. et al., 2019). В обох звітах кошмари в пацієнтів були найбільш тривожними та яскравими симптомами, які могли би пояснити виражену корисну дію тразодону. Окрім того, тразодон має загальний сприятливий вплив на архітектуру сну більшою мірою, ніж СИЗС, як-от відновлення фази повільного сну, покращення фази швидкого сну та забезпечення безперервності сну (Wichniak A. et al., 2011).

Слід зазначити, що наявність і тяжкість порушень сну при ПТСР пов'язані з підвищеним ризиком зловживання психоактивними речовинами, серйознішими денними симптомами ПТСР, підвищеним ризиком суїцидальних думок, погіршенням якості життя та суб'єктивного самопочуття (Mascarel P. et al., 2019). Лікування таким препаратом, як тразодон, що спрямоване, зокрема, на покращення сну, може мати вирішальне значення для кращих результатів лікування ПТСР. Ця дія тразодону є важливою, оскільки кілька досліджень показали, що бензодіазепіни варто вважати відносно протипоказаними пацієнтам із ПТСР або нещодавною травмою (Guina J. et al., 2015; Gilbert M. et al., 2020). Ба більше, в осіб із ПТСР можуть швидко розвинути проблеми, пов'язані з психотропними речовинами, зокрема з бензодіазепінами й Z-препаратами, тому їх прийому слід уникати (Guina J. et al., 2016).

Крім того, застосування тразодону в дозуванні 75-150 мг може посилити дію СИЗС на дорсолатеральну, дорсомедіальну, вентролатеральну та вентромедіальну префронтальну кору – ділянки мозку, які пов'язані з ПТСР і дисбалансом норадреналіну (MacNamara A. et al., 2016). Можна припустити, що препарат тразодону Триттіко завдяки подовженому вивільненню може також ефективніше інгібувати рецептори 5-HT_{2A} та 5-HT_{2C} і блокувати транспортер серотоніну, ніж препарати тразодону з негайним вивільненням (Fagioli A. et al., 2020): це може додатково пояснити потенціювання СИЗС, яке спостерігалось в описаних випадках.

Ці випадки підкреслюють потенційну користь тразодону подовженого вивільнення в поєднанні із СИЗС. Особи з вираженішими порушеннями сну та нічними кошмарами можуть бути сприйнятливішими до досягнення хорошої реакції за допомогою цієї комбінації, але потрібні додаткові дослідження.

Автори твердо переконані, що потрібно докласти глобальних зусиль для своєчасної діагностики стресових розладів і ПТСР у медичних працівників (Adiukwu F. et al., 2020; Ransing R. et al., 2020; Saracoglu K.T. et al., 2020; Kim J.W. et al., 2020). Поліпшення самопочуття та запобігання психічним розладам у медиків опосередковано сприятиме покращенню систем охорони здоров'я в усьому світі (Pereira-Sanchez V. et al., 2020; Ransing R., Adiukwu F. et al., 2020). Крім того, стратегії зниження стигматизації COVID-19 мають бути ще одним супутнім пріоритетом, щоб не повторювати помилок, які були допущені, коли людство стикнулося з ВІЛ-інфекцією (Ransing R., Ramalho R. et al., 2020).

ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку молекула тразодону представлена препаратом Триттіко. Цей інгібітор зворотного захоплення серотоніну й антагоніст 5-HT₂-рецепторів пролонгованої дії впливає відразу на три мішені – депресію, тривогу й безсоння.

Триттіко ефективний у разі порушень сну, адже має здатність збільшувати тривалість глибокого (повільнохвильового) сну, не порушуючи при цьому його архітектуру (Tanimukai et al., 2013). Препарат послаблює психічну залежність від алкоголю в період абстинентного синдрому в осіб, що страждають на алкоголізм. Також він ефективний у лікуванні тривожно-депресивних станів і порушень сну при абстинентному синдромі у хворих, які мають залежність від бензодіазепінів (Jaffer et al., 2017).

Окрім того, препарат є високоефективним у разі депресивних розладів, великих депресивних епізодів, тривоги, а також у лікуванні психічних розладів після перенесеної COVID-19.

Ще однією нішою застосування тразодону (Триттіко) є лікування деменції. У 1990 р. Fudge встановив, що тразодон значно поліпшує об'єктивні параметри пам'яті. Застосування Триттіко в пацієнтів із лобно-скроневою деменцією в дозі 150-600 мг на добу сприяє помітному зниженню збудження, проявів депресії, роздратування та порушень харчової поведінки.

На відміну від інших психотропних препаратів Триттіко позбавлений антихолінергічної активності, тому не виявляє типового для трициклічних антидепресантів впливу на функцію

серця, не призводить до гіпотензії та закріпу чи затримки сечі. Також до переваг Триттіко слід віднести відсутність впливу на масу тіла та сексуальну функцію.

Тразодон (Триттіко) демонструє дозозалежний ефект:

- 50-150 мг – відновлення сну;
- 150-300 мг – редукція тривоги;
- 300-600 мг – редукція депресії.

В осіб похилого віку максимальна переносима доза препарату становить 300-400 мг на добу. Молоді пацієнти краще переносять вищі дози – 600 мг на добу.

В Україні Триттіко доступний у дозуваннях 75, 150 і 300 мг.

Адаптовано з De Berardis D. et al. Trazodone add-on in COVID-19-related selective serotonin reuptake inhibitor-resistant post-traumatic stress disorder in healthcare workers: two case reports. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2021 Nov 30; 19 (4): 780-785.

Підготувала **Наталія Нечипорук**



ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг

Мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРОФЕСІЙНОГО ТА ОСОБИСТОГО ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕПРЕСІЄЮ, ТРИВОГОЮ ТА БЕЗСОННЯМ²

- Швидке усунення ключових симптомів депресії^{3,4,9}
- Відновить денну активність, збереже когнітивну функцію²
- Додасть ефективності в роботі й яскравих барв в особистому житті^{2,8}
- Відновить фізіологічний сон та усуне тривогу й ажитацію^{5,6}
- Поліпшить потенцію і лібідо як у чоловіків, так і в жінок^{2,7}

Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.

Триттіко є похідним триазолопирідину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресій, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Ріуніте Анжеліні Франческо — А.К.Р.А.Ф. — С.п.А., Віа Веккіо Дел Піноккіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія.

Р/п МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019 №1194.

Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.

1. S. Stahl, University of California, San Diego, Debbi Ann Morrisette Neuroscience Education Institute «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-ERRATUM», Article in CNS spectrums • December 2014.
2. A. Fagioli et al. «Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice» Riv Psichiatr 2019; 54(4): 137-149.
3. Sheehan DV, Croft HA, Gosses ER, et al. Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study // Psychiatry (Edmont). — 2009. — 6. — 20-33.
4. Depression Management Guidelines, NHS, Version 6, August 2017.
5. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. — V. 50(11). — P. 884-895.
6. Salek D, Zylber G, M. Abu-Bakr M.H., Anderer P et al. Neuropsychobiology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149.
7. Galecki P, Horowski A. Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunctions // Pol. Merk. Lekarski. 2010; 29(169): 66-9.
8. Ede Freska. Trazodone—as multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropsychopharmacol Hung. 2010 Dec;12(4):477-82.
9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триттіко.

Dileo FARMА

04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

dileo-farma.com.ua

ANGELINI

О.Є. Коваленко, д.м.н., професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Седаристон®

багато симптомів — одне рішення

Стрес, тривога та депресія є незмінними супутниками сучасного суспільства, а затяжна пандемія коронавірусної інфекції лише поглибила цю проблему. Згідно з даними вітчизняного дослідження КМІС [1], дві третини (67%) опитаних українців пережили якусь стресову ситуацію протягом 2020 року. Тривога часто проявляється безсонням, напруженням, неспокоєм, надмірною втомлюваністю, супроводжується різноманітними вегетативними порушеннями (прискорене серцебиття, підвищення тиску, пітливість, порушення травлення, тремтіння рук тощо). Тривожні розлади здебільшого характеризуються тривалою реакцією напруження та неспокою на проблемну ситуацію, що не становить реальної загрози, є перебільшеною чи взагалі вигаданою. На відміну від короткочасної ситуативної тривоги (через співбесіду, іспит, публічний виступ тощо) тривожні розлади за відсутності лікування можуть тривати багато місяців. Як можна допомогти таким пацієнтам?

Звичайно, щоб відволіктися від нав'язливих тривожних думок, можна порекомендувати заняття спортом, подорожі, прогулянки в лісі, перегляд цікавих фільмів, спілкування з друзями. Проте виражені тривожні розлади, безперечно, потребують медикаментозної корекції. Разом із цим високий рівень часто невинуватної медикаментозної поліпрагмації в лікуванні хворих в умовах ко- та поліморбідності, перелік певних протипоказань до прийому багатьох препаратів, які поряд із позитивним лікувальним ефектом змінюють якість повсякденної життєдіяльності (зниження концентрації уваги, обмеження керування автомобілем тощо), породжують неабиякий інтерес серед лікарів і пацієнтів щодо можливостей застосування засобів рослинного походження. Особливо це стосується початкових проявів хвороби, коли ефективність таких засобів є найвищою на тлі мінімальних побічних ефектів або взагалі їх відсутності.

Високу ефективність щодо відновлення емоційного стану й усунення вегетативної симптоматики демонструють деякі лікарські рослини, зокрема валеріана, звіробій. Екстракт трави звіробію містить активні речовини гіперіцин, псевдогіперіцин, гіперфорин та флавоноїди, чинить сприятливу дію на функціональний стан центральної нервової системи. Його позитивний вплив на нервову систему пов'язують із гальмуванням моноаміноксидази (МАО), а також низки ферментів, що відповідають за катаболізм таких нейроамінів, як серотонін, норадреналін, дофамін. Екстракт трави звіробію діє як стабілізатор настрою за тривожних станів і вважається природним антидепресантом.

Екстракт валеріани зменшує збудливість центральної нервової системи завдяки поєднаному впливу низки ефірних олій, більша частина з яких припадає на складний ефір борнеолу та ізовалеріанової кислоти. Заспокійливі властивості також мають валепотріати (валерин) та алкалоїди (хотинін). Седативна дія проявляється повільно, але є досить стабільною.

У комбінації сухі екстракти звіробію та валеріани взаємно доповнюють ефективність один одного, зокрема стабілізують настрій та полегшують засинання.

Дійсно, багато корисних рослин, які демонструють заспокійливу, снодійну, вегетотропну дію, відомі населенню, але умови їх застосування (дозування,

приготування, зберігання) не є зручними, вимагають певних часових затрат, що в наших стрімких, сповнених різними подіями реаліях обмежує використання цих рослин. Комплаєнс у проведенні профілактично-лікувальних заходів має велике значення. Саме для забезпечення ефективного дозування та зручного використання на допомогу приходять виробники комплексних препаратів рослинного походження.

Вищезазначена цілюща природна комбінація звіробію та валеріани (поєднане застосування екстрактів рослин, як продемонстровано вченими, сприяє посиленню їхньої дії) представлена на фармацевтичному ринку німецькою компанією esrigma у вигляді препарату Седаристон® (екстракти валеріани 50 мг, звіробію 100 мг).

Доказова ефективність препарату Седаристон®

Чи дійсно цей комплексний засіб демонструє доведену ефективність? Щоб переконатися в цьому, потрібен хоч би стислий огляд результатів декількох досліджень.

Так, у дослідженні з вивчення антидепресивно-анксиолітичної дії комбінації кореня валеріани та сухого екстракту звіробію порівняно з амітриптиліном узяли участь 153 амбулаторні пацієнти (107 жінок, 46 чоловіків) віком від 20 до 65 років [2]. В учасників були діагновані дистимія, короткочасна чи тривала депресивна реакція, неврастения чи невротична депресія. Пацієнти приймали 1-2 капсули концентрату валеріани та звіробію 3 рази на день або 25-50 мг амітриптиліну 3 рази на день. Це контрольоване подвійне сліпе багатопроцентне рандомізоване клінічне дослідження тривало 6 тижнів; ефективність оцінювалася шляхом статистичного аналізу й опису основних і другорядних симптомів нервових розладів. Основними критеріями оцінки були значення за шкалами депресії Гамільтона (HAMD), настрою (Bf-S) та самооцінки депресії (SDS).

У підсумку 153 пацієнти завершили дослідження; у фітотерапевтичній групі – 82%, у групі амітриптиліну – 77%. Значення за шкалою депресії Гамільтона знизилося з 24,2 до 8,4 після 6 тижнів лікування Седаристоном і з 24,3 до 8,9 – амітриптиліном. Обчислення

індексу Манна – Уїтні для кожної з груп вказує на статистичну еквівалентність покращення стану хворих. Поліпшення індивідуальних симптомів у пацієнтів із фітотерапевтичної групи було близьким до такого в пацієнтів із групи амітриптиліну.

Результати дослідження свідчать, що Седаристон® проявляє ефект уже через тиждень після початку прийому порівняно зі стандартним рецептурним антидепресантом амітриптиліном. Пригнічення, засмучення, хвилювання й неспокій, а також соматична тривога зменшуються після прийому обох досліджуваних препаратів протягом першого тижня прийому.

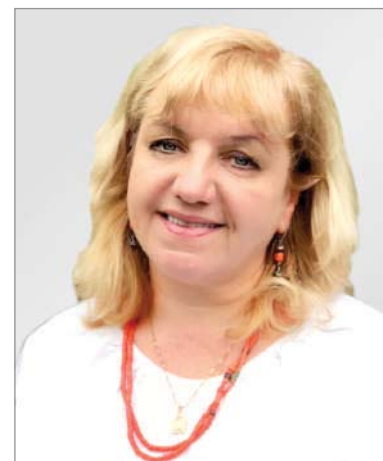
Седаристон® такий самий надійний і дієвий, як амітриптилін, протягом тривалішого періоду лікування. Через 6 тижнів застосування при депресивних настроях і соматичній тривозі цей препарат також показує хороші результати. Седаристон® навіть краще впливає на неспокій порівняно зі стандартним антидепресантом, який відпускається за рецептом.

Проведене дослідження є доказом того, що такі стандартизовані фітотерапевтичні засоби, як рослинна комбінація Седаристон®, відіграють важливу роль у лікуванні нервових розладів. Важливою характеристикою цього рослинного лікарського засобу є краща переносимість, тому він легше сприймається пацієнтами.

Седаристон® не погіршує працездатність

В іншому дослідженні вивчали вплив комбінації кореня валеріани й сухого екстракту звіробію порівняно з екстрактом звіробію та плацебо на безпеку праці [3]. У цьому потрібному рандомізованому контрольованому сліпому перекресному дослідженні взяли участь 18 добровольців (12 жінок, 6 чоловіків), середній вік – 45,6±11,2 року. Учасники отримували 1 капсулу комбінації кореня валеріани та сухого екстракту звіробію / концентрату звіробію / плацебо 3 рази на добу протягом 10 днів. Наступні 10 днів була пауза з подальшою фазою перекресного експерименту. Вплив на організм досліджувався за допомогою методів TAVT, DR1, DR2, WDG, VIGO+ та CORT за стандартизованих умов випробувань.

В учасників дослідження оцінювали такі показники: оптична орієнтація,



О.Є. Коваленко

постійна концентрація, час акустичної реакції, час реакції в ситуації вибору, толерантність до стресів, пильність і координація рухів. Вимірювання здійснювалося до прийому ліків, після 3-ї разової дози, на 9-й день разом з алкоголем і на 10-й день прийому. Обидва фітофармацевтичні препарати показали близькі до плацебо дані щодо переносимості та безпеки.

Отже, при використанні Седаристону в терапевтичній рекомендованій дозі не спостерігається жодного негативного впливу на працездатність.

Седаристон® не спричиняє фотосенсибілізації

У порівняльному плацебо-контрольованому дослідженні вивчали клінічно значимі прояви фотосенсибілізації при терапевтичному використанні комбінації кореня валеріани та сухого екстракту звіробію [4]. Учасникам опромінювали шкіру за допомогою ксенонної лампи та вимірювали почервоніння шкіри до та після прийому досліджуваного препарату чи плацебо. Результати показали, що досліджуваний препарат не впливає на фотосенсибілізацію.

Застосування Седаристону при цукровому діабеті

Ще одне клінічне дослідження Седаристону було проведене з метою вивчення впливу цього фітопрепарату на психоемоційний стан і вуглеводний обмін хворих на цукровий діабет із депресивним синдромом [5]. У випробуванні взяли участь 60 хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу із депресивним синдромом. Досліджувана група включала 30 осіб, які приймали Седаристон® по 2 капсули двічі на день упродовж 2 міс. Усі учасники також постійно приймали стандартну інсулінотерапію та/або цукрознижувальні пероральні препарати. Психоемоційний стан пацієнтів оцінювали перед початком прийому препарату Седаристон® і протягом наступних 3 місяці (через 2 тижні, 1, 2 та 3 місяці). Стан вуглеводного обміну оцінювали на початку та через 3 місяці спостереження.

У пацієнтів, які приймали Седаристон®, істотно зменшилася симптоматика депресивного синдрому. Через 3 місяці після початку лікування Седаристоном на тлі позитивної динаміки депресивного синдрому у хворих також знизився рівень глікованого гемоглобіну. Ці результати свідчать про ефективність і доцільність терапії пацієнтів із цукровим діабетом комбінованим рослинним препаратом Седаристон® із метою поліпшення не лише психоемоційного стану, а й вуглеводного обміну.

гліцин – 500 мг
магнію цитрат – 300 мг
ГАМК – 250 мг
В6 – 2 мг, В1 – 1,5 мг

НЕЙРОДОКТОР

У нервової системи є персональний лікар



- Унікальне поєднання діючих речовин¹
- Максимальні дози для найкращого ефекту²
- Зручна форма саше³
- Одноразовий прийом для тривалого ефекту⁴

1-4. Дивитись рекомендації до споживання препарату Нейродоктор.

ТУ У 10.8-41038549:008-2020 «Додатки дієтичні серії МКМ- Complex. Технічні умови»

Склад: 10 мл (ml) розчину містить: гліцин 500 мг (mg), магнію цитрат-300 мг (mg), що містить 48 мг (mg) магнію, γ-аміномасляна кислота – 250 мг (mg), В6 – 2 мг (mg), В1 – 1,5 мг (mg); допоміжні речовини: лимонна кислота (Е 330), калію сорбат (Е 202), карбоксиметилцелюлоза (Е 466), натрію бензоат (Е 211), ароматизатор натуральний, очищена вода. **Рекомендації до споживання:** додаткове джерело гліцину, магнію, γ-аміномасляної кислоти, вітамінів В1 та В6. Сприяє нормалізації функціонування центральної і периферичної нервової систем, загальному зміцненню організму та нормалізації сну при розумових і фізичних навантаженнях. Має загальнозміцнюючі властивості. Перед застосуванням потребує консультації лікаря. **Спосіб застосування та дози:** дорослим по 10 мл (ml) 1 рази на добу (на ніч), або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** 3-4 тижні. В подальшому термін застосування узгоджується з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану денну кількість. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Зберігати у недоступному для дітей місці. Необхідно дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом чи роботі з іншими механізмами, а також занятті потенційно небезпечними видами діяльності. **Протипоказання:** діти, вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до компонентів. **Не є лікарським засобом. Форма випуску:** 10 мл (ml) в пакетах з комбінованого матеріалу, флакони по 100, 200, мл (ml) з дозуючим пристроєм. **Вжити до:** дату споживання вказано на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище 25°C. **Строк придатності:** 2 роки від дати виготовлення. **Номер партії і дата виготовлення:** вказані на упаковці.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»
01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.
Тел.: +38 (044) 277-62-07

 **xantis**
pharma

Т.Л. Можина, к.м.н., Центр здорового серця доктора Крахмалової, м. Харків

Соматична патологія, тривога й емоційний стрес: як розірвати хибне коло?

Психоемоційне навантаження негативно впливає на стан здоров'я людини, відіграючи величезну роль у розвитку різноманітної соматичної патології, особливо захворювань травної та серцево-судинної систем. Сучасні погляди на виникнення неорганічної патології яскраво відображають тісний зв'язок між станом нервової системи та порушенням функції різних органів (кардіоневроз, функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника), а чутливість травного тракту до нервових впливів пояснюють вісью «головний мозок – кишечник». Відомими органічними стрес-асоційованими станами є виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інсульт, хронічний больовий синдром, безсоння та ін. Навіть перебіг «наймолодшої» соматичної хвороби сьогодення (COVID-19) пов'язаний із негативним впливом на стан нервової системи: астения, тривожність, депресія супроводжують багатьох пацієнтів.

Як можна розірвати хибне коло між нервовою системою й основним соматичним захворюванням? Відповідь на це запитання шукають досить давно: крім застосування психологічних технік, які допомагають керувати своїми емоціями / підтримувати психологічну рівновагу, та призначення ансіолітичних (протитривожних) засобів, нині особливу увагу приділяють насиченню харчового раціону вітамінами та речовинами, що мають ноотропні властивості (Aucoin M. et al., 2020).

Харчовий раціон і психологічне здоров'я

Останніми роками опублікована велика кількість доказових даних, які переконливо демонструють здатність різноманітних нутрицевтиків нормалізувати емоційний стан, запобігати розвитку депресії, зменшувати прояви тривоги та нормалізувати соматичний стан.

У систематичному огляді Т. Ljungberg і співавт. (2020) радять збільшити споживання овочів, фруктів, риби, горіхів, бобових, оливкової олії та суворо обмежити відсоток оброблених продуктів (ковбас тощо) з метою запобігання депресії. Здорове харчування, що характеризується споживанням фруктів, овочів, риби, оливкової олії, нежирних молочних і цільнозернових продуктів, антиоксидантів, а також низьким вмістом тваринної їжі, сприяє зниженню ризику депресії; натомість «західна» дієта створює умови для її виникнення (Li Y. et al., 2017). «Здорове харчування є дієвою профілактикою депресії», – стверджують автори, приділяючи велику увагу насиченню організму таким мікроелементом, як магній, і різноманітними вітамінами групи В.

Гліцин і ГАМК

Гліцин і гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) є природними речовинами, які сприяють нормалізації функцій головного мозку.

ГАМК є основним гальмівним нейротрансмітером у корі головного мозку, вона необхідна для забезпечення обміну речовин, зниження активності нейронів, заспокоїливого впливу та протидії перезбудженню нервових клітин. Стабілізацію функцій ГАМК-рецепторної системи вважають ефективним фармакологічним підходом у лікуванні тривожно-вегетативних порушень (Морозова О., 2021).

Протекторну роль гліцину щодо виникнення депресії пов'язують із його здатністю активізувати NMDA-рецептори (Tsai G., 2010). У низці експериментальних робіт доведено, що гліцин необхідний для нормального функціонування глутаматних NMDA-рецепторів, тоді як активація останніх можлива лише за умови зв'язування гліцину зі специфічними гліциновими сайтами зазначених рецепторів, тобто він є коагоністом NMDA-рецепторів (Беленічев І. та співавт., 2014). Гліцин є гальмівним нейротрансмітером, який має нейропротекторні властивості, здатний зменшувати загибель нейронів, сприяти зростанню продукції енергії, підвищувати активність антиоксидантних ферментів і знижувати прояви мітохондріальної дисфункції (Lloyd K., 1983).

Доцільність насичення харчового раціону гліцином підтверджують дані доказової медицини. Зокрема, масштабний метааналіз 822 клінічних та експериментальних досліджень, у яких вивчався зв'язок між ментальними проблемами та дієтою, довів доцільність додаткового

прийому гліцину (Aucoin M. et al., 2020). Кілька доклінічних та експериментальних досліджень, дизайн яких передбачав додаткове використання гліцину, повідомили про позитивний вплив цієї амінокислоти на вираженість ознак депресії та загальні симптоми соматичної патології (Aucoin M. et al., 2020). Подібну дію чинили такі амінокислоти, як серин, лізин, триптофан, тоді як застосування метіоніну, навпаки, спричиняло посилення депресивної та психотичної симптоматики (Aucoin M. et al., 2020).

Активно обговорюється доцільність використання гліцину при COVID-19 через його можливу здатність пом'якшувати цитокіновий шторм і наявність цитопротекторних властивостей, які, ймовірно, допоможуть захистити легені від серйозних пошкоджень і запобігти розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (Li C. et al., 2020).

Вітаміни групи В

Незважаючи на добре доведену участь вітамінів групи В у різноманітних метаболічних процесах, наявність проти-запальних, імуномодулювальних, антиоксидантних і нейропротекторних властивостей, останніми роками отримують дедалі більше доказів, які підтверджують ключовий вплив цих поживних речовин на функціонування центральної нервової системи та розвиток психосоматичних нозологій. Констатовано зв'язок між зниженням вмісту цих вітамінів і розвитком великої депресії, біполярних розладів, шизофренії, аутизму, хвороби Альцгеймера та Паркінсона (Rudzki L. et al., 2021). Хоча вітаміни групи В надходять в організм із різноманітних продуктів харчування, їх дефіцит спостерігають досить часто: за оцінками експертів, майже 2 млрд людей у всьому світі страждають від нестачі зазначених поживних речовин (Kennedy D., 2016).

Систематичний огляд і метааналіз результатів 11 рандомізованих контрольованих досліджень свідчать, що вітаміни групи В позитивно впливають на настрій, а їх додатковий прийом вірогідно нівелює ознаки стресу (n=958; середня різниця 0,23; 95% ДІ 0,02-0,45; p=0,03) та сприяє зменшенню симптомів депресії (n=568; середня різниця 0,15; 95% ДІ від -0,01 до 0,32; p=0,07) (Young L. et al., 2019). М. Aucoin і співавт. (2020) підкреслюють високу вірогідність психотичних розладів на тлі низькоякісного режиму харчування, споживання великої кількості рафінованих вуглеводів і загального жиру, зменшення вмісту клітковини, ω-3 та ω-6 жирних кислот, овочів, фруктів і рекомендують збагатити дієту вітамінами В₆, В₁₂, С, цинком і селеном.

Висловлюються думки щодо здатності вітамінів групи В модулювати імунну відповідь у хворих на COVID-19, знижувати синтез прозапальних цитокінів й активність запального процесу, зменшувати задишку та сприяти відновленню шлунково-кишкового тракту, запобігати гіперкоагуляції, потенційно скорочуючи тривалість перебування в лікарні (Shakoor H. et al., 2021).

Магній

Магній – це непростий мікроелемент, він є ендегенним антагоністом N-метил-D-аспаратного (NMDA) рецептора, котрому відводиться велике значення в патофізіології депресії (You H. et al., 2018). Грунтуючись на результатах метааналізу, вчені довели істотне зниження сироваткового рівня магнію у хворих на депресію порівняно з контролем.

Існує думка щодо здатності магнію нівелювати прояви психосоматичної патології. Один із перших метааналізів, який повідомив про доцільність включення добавок магнію в харчовий раціон, засновувався на результатах 21 рандомізованого контрольованого дослідження (n=1786). S. Lakhan і співавт. (2010) констатували перспективність застосування магнію та різноманітних рослинних добавок (кави, екстракту пасифлори, L-лізину й L-аргініну) в лікуванні тривоги та підкреслили їхню безпечність, добру переносимість, відсутність серйозних побічних ефектів.

Яскравим підтвердженням антидепресивних властивостей магнію є результати національного опитування, що провели американські вчені. Проаналізувавши вміст магнію в харчовому раціоні 17 730 дорослих протягом 2007-2014 рр., С. Sun і співавт. (2019) констатували наявність зворотного зв'язку між вмістом цього мікроелемента в продуктах харчування та розвитком депресії (відношення шансів 0,47; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,34-0,66), тобто низьке споживання магнію асоційовано з виникненням депресивного стану. Найуразливішою категорією виявилися жінки: нестача магнію робить їх пригніченими, тривожними, боязливими чи байдужими, лишає можливості отримувати задоволення. Зазначений зв'язок залишався вірогідно значущим у респондентів усіх вікових груп. Отже, додатковий прийом магнію дає змогу досягти доброї відповіді та знизити ризик депресії.

Результати систематичного огляду та метааналізу, виконаного під керівництвом D. Phelan (2018), свідчать, що прихильність до дієти, збагаченої магнієм, асоційована зі зменшенням ризику виникнення депресії (відношення шансів 0,66; дані крос-секційних досліджень), а прийом магнійовмісних дієтичних добавок пов'язаний зі зменшенням ознак депресії.

З'явилися перші дані щодо доцільності включення магнію в схеми лікування хворих на COVID-19: комбінований прийом магнію з вітамінами D та В₁₂ асоціювався з поліпшенням перебігу захворювання, зменшенням частки пацієнтів, які потребували кисневої підтримки та/або проведення інтенсивної терапії (Tan C. et al., 2020).

Можливе рішення – Нейродоктор

Комбінованим засобом, що поєднав в собі зазначені властивості вітамінів групи В, магнію, гліцину та ГАМК, є Нейродоктор. Один стик Нейродоктор містить збалансоване поєднання 500 мг гліцину, 300 мг магнію цитрату, 250 мг ГАМК, 2 мг вітаміну В₆ та 1,5 мг вітаміну В₁. Фармакологічна дія кожного компоненту Нейродоктор достатньо добре відома: два нейромедіатори гальмівного типу – гліцин та ГАМК – потенціюють дію один одного, завдяки чому чинять нейропротекторну, антистресову, седативну дію, поліпшують метаболізм головного мозку, знижують психоемоційне напруження, підвищують розумову працездатність, нормалізують сон. Достатня кількість магнію (300 мг) сприяє нормалізації проведення нервового імпульсу, зменшенню збудливості та вираженості тривоги, підвищенню концентрації та уваги, нівелює тремор та спазми в м'язах, чинить м'який антиаритмічний вплив. Невеликі дози вітамінів групи В сприяють покращенню метаболічних процесів, активації синтезу нуклеїнових кислот, поліпшенню передачі нервового імпульсу, відновленню та живленню мієлінової оболонки нервових волокон.

Порівняно з багатьма іншими гліцин- та ГАМК-вмісними засобами, Нейродоктор містить значно більшу дозу гліцину та ГАМК (500 та 250 мг відповідно), що дозволяє використовувати дуже зручну для пацієнтів схему прийому: один раз на добу, переважно перед нічним відпочинком. Крім унікального складу, перевагою Нейродоктор може бути розчинна форма випуску – один стикер містить 10 мл засобу, ковтання якого не провокує появу спазму стравоходу, що особливо цінно для пацієнтів з функціональним езофаго-спазмом.

ТРАДИЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ЗНЕБОЛЕННЯ^{2,3,4} РОЗКЛАД ДНЯ*

9:00 Отримання знеболення

09:30–12:00 Сон

12:00–17:00 Болить.
Коли вже буде
наступна ін'єкція?

18:00 Знеболення. Нарешті.

18:30–21:00 Треба спати,
поки не болить.

21:00 Знову біль.
Головне протриматися цю ніч
і не розбудити сім'ю.

І так кожен день...

ФЕНТАНІЛ М САНДОЗ®

ПАЦІЄНТ ЗАБУДЕ ПРО БІЛЬ
та може вільно планувати свій день^{1,5}

Тільки не забути змінити
пластир через 3 дні!

ФЕНТАНІЛ М САНДОЗ®
25 мкг/год (µg/h)

фентаніл
Трансдермальний пластир

5 пластирів

SANDOZ A Novartis Division

ФЕНТАНІЛ М САНДОЗ®
50 мкг/год (µg/h)

фентаніл
Трансдермальний пластир

5 пластирів

SANDOZ A Novartis Division

* Приклад можливого розпорядку дня пацієнта, який страждає на тяжкий хронічний біль. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фентаніл М Сандоз®. 2. Під традиційним мається на увазі призначення НПЗП та ін'єкційних форм наркотичних анальгетиків. 3. НЕКОНТРОЛЬОВАНИЙ БІЛЬ - 2016: ЩО ЗМІНИЛОСЬ? Доповідь правозахисних організацій. <http://library.khpg.org/index.php?id=1520317313>. 4. Мається на увазі пацієнт з тяжким хронічним болем. 5. Мається на увазі, що знеболення триває 72 години згідно з інструкцією для медичного застосування Фентанілу М Сандоз®.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фентаніл М Сандоз®.

Склад: діюча речовина: fentanyl; 1 пластир зі швидкістю вивільнення фентанілу 25 мкг/год. або 50 мкг/год містить фентанілу 5,78 мг або 11,56 мг. **Лікарська форма.** Трансдермальний пластир. **Фармакотерапевтична група.** Анальгетики. Опіоїди. Похідні фенілпiperидину. Код АТХ N02A B03. **Показання.** Лікування тяжкого хронічного болю у дорослих пацієнтів, які потребують безперервного тривалого застосування опіоїдів. Довготривала терапія тяжкого хронічного болю у дітей віком від 2 років, які отримують лікування опіоїдними анальгетиками. **Протипоказання.** Відома

гіперчутливість до фентанілу або до будь-якого компонента пластиру. Для детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Діти.** Фентаніл М САНДОЗ® не слід застосовувати дітям до 2 років. **Побічні реакції.** Найчастіше (≥ 10% випадків), були: нудота, блювання, запор, сонливість, запаморочення, головний біль і безсоння. **Термін придатності.** 2 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Гексал АГ. Індустріштрассе 25, 83607 Хольцкірхен, Німеччина. РП № UA/10842/01/02; UA/10842/01/01

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.

3-04-ФЕН-РЕЦ-0921

Паліативна допомога: акцент на знеболюванні

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), паліативна допомога – це підхід, що дозволяє поліпшити якість життя пацієнтів (дітей і дорослих) та їхніх сімей і вирішити проблеми, пов'язані із загрозливим для життя захворюванням, запобігаючи стражданням і полегшуючи їх шляхом раннього виявлення, ретельного оцінювання й купірування болю та інших фізичних симптомів, а також включає надання психосоціальної і духовної підтримки (ВООЗ, 2002). 23 листопада відбулася науково-практична школа-семінар «Паліативний пацієнт: допоможемо провести життя з рідними, а не з болем».

За даними ВООЗ, щорічно у світі близько 20 млн осіб потребують паліативної допомоги наприкінці життя. При цьому, за даними організації, 80% з них проживають у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Вважається, що така ж кількість людей потребує паліативної допомоги впродовж останнього року життя. Таким чином, загальна кількість людей, які щорічно потребують паліативної допомоги, сягає 40 млн.

До клінічних станів, при яких пацієнтам може бути необхідне надання паліативної допомоги, належать неінфекційні хронічні захворювання: онкологічні, серцево-судинні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень, ниркова недостатність, хронічні захворювання печінки, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона, ревматоїдний артрит, неврологічні захворювання, хвороба Альцгеймера та інші види деменції, вади розвитку, а також інфекційні захворювання, зокрема ВІЛ/СНІД та хіміорезистентний туберкульоз.

Одним із найпоширеніших і найтяжчих симптомів, який виникає у пацієнтів, що потребують паліативної допомоги, є біль. Опіоїдні анагетики є основою знеболювальної терапії в онкологічних пацієнтів, які страждають від помірно сильного та сильного болю, а також мають важливе значення для купірування сильного больового синдрому у пацієнтів із неонкологічними прогресуючими захворюваннями у пізній стадії за неможливості застосування радикальних методів лікування. Надання паліативної допомоги спрямоване не лише на купірування больового синдрому, а й на усунення інших симптомів, що є причиною страждань пацієнтів, зокрема дихальної недостатності, яка часто проявляється у гострій формі у разі загрозливих для життя станів.

Важливими умовами для розвитку системи надання паліативної допомоги є заходи, спрямовані на її інтеграцію у діяльність всіх рівнів національної системи охорони здоров'я, зі створенням необхідних механізмів фінансування, а також забезпечення наявності основних лікарських засобів для лікування різних симптомів, у тому числі болю, зокрема наявності опіоїдних анагетиків для знеболювання та корекції дихальної недостатності.



Про роль лікаря загальної практики – сімейного лікаря у наданні паліативної допомоги і забезпеченні знеболювання розповіла **асистент кафедри паліативної та хоспісної медицини Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ) Олександра Петрівна Брацнюк**.

– За різними даними, щороку в Україні від 340 до 450 тис. осіб потребують паліативної допомоги, близько 60% із них необхідне знеболювання. Слід зауважити, що 85% онкологічних хворих або пацієнтів із термінальною стадією хронічного захворювання бажують отримувати медичну допомогу вдома. Тому лікуванням таких пацієнтів займаються саме сімейні лікарі. За даними дослідження, проведеного правозахисною організацією Human Rights Watch у 2011 та 2016 рр., в Україні доступ до знеболювання мали лише 15% пацієнтів з-поміж тих, які його потребували.

Якими є бар'єри при наданні паліативної допомоги сімейними лікарями? Опитування, проведене в Ужгороді у 2019 р., показало, що 28,6% сімейних лікарів недостатньо обізнані з критеріями визначення пацієнтів, які потребують паліативної допомоги, у 20,4% відсутній досвід лікування хронічного больового синдрому (ХБС), 52,4% лікарів вважають, що пацієнти не можуть адекватно оцінити вираженість свого болю, а 38,5% – що пацієнти перебільшують інтенсивність свого болю. Крім цього, у 30,2% лікарів наявний безпідставний страх перед контролюючими органами. Треба зауважити, що 83,2% пацієнтів у цьому дослідженні мали онкологічні захворювання IV стадії, а 87,7% – біль різної інтенсивності.

Наказом МОЗ України № 1308 від 04.06.2020 «Про удосконалення організації надання паліативної допомоги в Україні» вперше надано можливість визначення пацієнта, який потребує паліативної допомоги, та затверджено порядок її надання, критерії визначення пацієнта, що потребує паліативної

допомоги, у тому числі пацієнта дитячого віку. Окремим додатком до наказу включено план спостереження пацієнта, який може вестися на будь-якому рівні надання паліативної допомоги. Вибір місця надання паліативної допомоги і місця смерті для пацієнта обговорюється та погоджується з ним та/або його законним представником. Бажання пацієнта є пріоритетним і фіксується в плані спостереження. У плані зазначається згода чи відмова пацієнта особисто або його законного представника отримувати інформацію про свій діагноз і прогноз можливого розвитку захворювання, визначення потреби щодо соціального, психологічного, духовного, юридичного супроводу, респісу, служб соціальної допомоги, потреби в засобах пересування та догляду. План спостереження враховує дії лікаря при визначенні болю, що передбачає встановлення типу болю (ноцицептивний, нейропатичний, змішаний, психогенний), інтенсивності болю, визначеної за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), його характеру та локалізації.

Основні принципи ВООЗ щодо знеболювання при онкологічній патології прописані у наказі МОЗ України № 311 від 25.04.2012 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі», розробленого на основі адаптованої клінічної настанови «Контроль болю». Так, при ХБС у пацієнтів зі злоскісним новоутворенням рекомендується якнайдовше надавати перевагу пероральному застосуванню лікарських засобів. При цьому знеболювальні препарати слід приймати через фіксовані проміжки часу, їх призначення має бути ступеневим (від ненаркотичних до опіоїдних) залежно від клінічної картини на момент обстеження (таб.), а підбір дози потрібно здійснювати індивідуально.

Таблиця. Триступенева схема фармакологічного знеболювання ВООЗ у паліативній медицині при ХБС в онкологічних пацієнтів	
Вираженість болю (сходивки за ВООЗ)	Анагетики вибору
Легкий/слабкий біль	Ненаркотичні анагетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) + ад'ювантна терапія
Помірний біль	Слабкі наркотичні (опіоїдні) анагетики + ненаркотичний анагетик + ад'ювантна терапія
Тяжкий/сильний біль	Потужні опіоїдні анагетики з групи морфіну + ненаркотичний анагетик + ад'ювантна терапія

Лікування ХБС має здійснювати сімейний лікар на підставі встановлення відповідного діагнозу (коди стану за Міжнародною класифікацією хвороб Х перегляду R52.1 – постійний некупіруваний біль і R52.2 – інший постійний біль). Підбір доз опіоїдних анагетиків слід здійснювати за висхідним принципом (від нижчої до вищої) аж до отримання необхідного фармакотерапевтичного ефекту. Варто зауважити, що опіоїдний анагетик налбуфін не призначається для лікування ХБС, про що, зокрема, свідчить відсутність ХБС серед показань в інструкції до застосування цього лікарського засобу.



Доповідь «Хронічний больовий синдром. Тяжкий пацієнт. Хто це?» представив **професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Дмитро Валерійович Дмитрієв**.

– За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain, IASP), біль – це неприємне сенсорне й емоційне переживання, пов'язане або таке, що здається пов'язаним, з дійсним чи можливим пошкодженням тканин. Біль – це завжди особистий досвід, на який певним чином впливають біологічні, психологічні та соціальні чинники. Хоча біль зазвичай відіграє адаптивну роль, він може несприятливо впливати на функції, соціальне та психологічне благополуччя. Потрібно пам'ятати, що біль і ноцицепція – різні явища, а тому неможливо зробити висновок про біль, базуючись лише на активності сенсорних нейронів. Люди

пізнають біль через свій життєвий досвід, тому повідомлення людини про переживання болю слід поважати. При цьому вербальний опис є лише одним із декількох способів вираження болю, а нездатність спілкуватися не означає, що людина або тварина відчуває біль (S.N. Raja et al., 2020).

Інформація про безпеку й ефективність купірування болю та зменшення ризику, пов'язаного з тривалою терапією опіоїдами, відображена у Рекомендації щодо призначення опіоїдів при хронічному болю (CDC's Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain). Результати рандомізованого контрольованого дослідження COPERs, проведеного у Великій Британії, свідчать, що 59% пацієнтів із хронічним скелетно-м'язовим болем були призначені опіоїди, серед яких переважали саме сильні опіоїди, такі як трамадол, бупренорфін, морфін, оксикодон, фентаніл і тапентадол.

Основними принципами безпечного призначення опіоїдів є початок терапії після встановлення діагнозу ХБС і контакту з пацієнтом та отримання його згоди на лікування, постійний моніторинг прийому препаратів. Опіоїди можна використовувати у високих дозах, а за необхідності призначати налоксон. При терапії опіоїдами слід уникати застосування седативних препаратів (J.C. Ballantyne et al., 2016).

Призначаючи сильні опіоїди, слід враховувати переваги та недоліки кожного препарату. Так, гідроморфон справляє виражену анагетичну дію та може застосовуватись у пацієнтів із непереносимістю морфіну, проте його пролонговані форми випуску недоступні, а ефект від його введення може відрізнятися у кожного пацієнта. Для осіб із нирковою недостатністю препаратом вибору може бути метадон, який є недорогим і може мати перевагу при резистентному нейропатичному болю. Проте метадон є важкокеруванним, а його призначення супроводжується високим ризиком накопичення та подовження інтервалу Q-T. Що стосується оксикодону, то порівняно з морфіном цей препарат зумовлює потенційно меншу кількість побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, може застосовуватись у пацієнтів із порушенням функції нирок і морфін-індукованими галюцинаціями, а наявність пролонгованих форм випуску оптимізує його дозування. Проте призначення оксикодону пацієнтам із порушенням функції печінки протипоказане.

Як альтернативу пероральним опіоїдам для купірування ХБС можна застосовувати трансдермальні опіоїди, зокрема **Фентаніл М САНДОЗ®**, що особливо актуально для пацієнтів із дисфагією.

Трансдермальний шлях введення фентанілу забезпечує формування депо препарату у тканинах, поступове підвищення концентрації у плазмі крові та постійне системне вивільнення фентанілу впродовж 72 год після аплікації. Рівноважна концентрація у сироватці крові підтримується під час всього періоду наступних накладань пластиру. Середня біодоступність фентанілу після накладання пластиру становить 92%. Досягнення та підтримання постійної концентрації в сироватці крові визначається індивідуальною проникністю шкіри у пацієнта та нирковим кліренсом. На швидкість всмоктування впливають гіпертермія й ожиріння.

На відміну від НПЗП та опіатів у формі таблеток, які потрібно щоденно та регулярно приймати, пластр **Фентаніл М САНДОЗ®** слід замінювати через кожні 3 дні. Фентаніл вважається найсильнішим анагетиком, дія якого у 100 разів перевищує таку морфіну. При цьому наркотичний потенціал фентанілу нижчий, ніж у істинних опіоїдів. Порівняно з іншими опіоїдами фентаніл рідше викликає порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Правильно підібрана доза та належне застосування пластиру **Фентаніл М САНДОЗ®** дозволяють досягнути стабільного контролю болю впродовж 24 год. Серед недоліків пластиру можна виділити тривалий підбір дози, проте він нівелюється наявністю широкого спектра дозувань. Слід пам'ятати, що концентрація фентанілу може підвищуватись при збільшенні температури тіла. Таким чином, за пацієнтами з гарячкою слід спостерігати на предмет побічних ефектів опіоїдів і в разі необхідності коригувати дозу пластиру з фентанілом. Що стосується побічних реакцій з боку шкіри та підшкірної жирової клітковини, то найчастіше спостерігаються гіпергідроз і контактний дерматит.

Фентаніл швидко розподіляється у різних тканинах та органах, а діапазон зв'язування з білками плазми крові становить 77-100%. Препарат метаболізується в основному в печінці та виводиться переважно із сечею (≈75% дози). У результаті тривалої абсорбції фентанілу зі шкіри після зняття пластиру період напіввиведення фентанілу приблизно у 2-3 рази довший, ніж при внутрішньовенному застосуванні. Потрібно

Продовження на стор. 44.

Паліативна допомога: акцент на знеболюванні

Продовження. Початок на стор. 43.

звернути увагу на те, що у пацієнтів літнього віку може бути знижений кліренс, тривалий період напіввиведення і вони можуть бути чутливішими до діючої речовини, ніж молодші пацієнти. **Фентаніл М САНДОЗ®** є єдиним пластиром, дозволеним до застосування з метою тривалої терапії хронічного болю тяжкого ступеня у дітей віком від 2 років.

Препарат слід наносити на неподрознену та неопромінену плоску ділянку шкіри тулуба або верхніх частин рук. Слід брати до уваги період уповільненої дії, що становить від 12 до 24 год з моменту аплікації першого пластиру або після підвищення дози, тому у цей час може виникати необхідність введення інших швидкодіючих анальгетиків.



З доповіддю «Хронічний біль у онкології. Лікування згідно з рекомендаціями» виступив завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Іван Іванович Лісний.

– Раковий біль – це ноцицептивна мозаїка, представлена гострим і хронічним болем, а також специфічним болем, пов'язаним із онкопатологією та лікуванням, які об'єднуються наявністю психологічного стресу та страждання. Особливої актуальності ця проблема набуває у зв'язку із вдосконаленням методів протипухлинного лікування та паліативної допомоги, що зумовлює збільшення тривалості лікування та кількості пацієнтів, які довгий час проживають з активним захворюванням. Таким чином, все більше онкологічних хворих потребуватиме адекватного знеболювання.

Найчастіше больовий синдром розвивається при раку підшлункової залози (у 93% хворих), найрідше – при раку передміхурової залози. Проте навіть при раку передміхурової залози частота больового синдрому перевищує 50% (H. Breivik et al., 2009).

Прийнято виділяти такі основні причини больового синдрому в онкологічних хворих:

- 1 власне пухлина: метастази у кістках, м'яких тканинах, шкірі, внутрішніх органах, стиснення спинного мозку, патологічні переломи, крововиливи у пухлину, асоційований із пухлиною нейрональний біль;
- 2 протипухлинне лікування: побічні ефекти хіміотерапії, променевої терапії, імунотерапії та гормональної терапії, біль після виконаних процедур та операцій;
- 3 супутні стани: акінезія, запор, психологічні та психіатричні проблеми.

Важливе значення має оцінювання больового синдрому. Пацієнтам рекомендується регулярний самомоніторинг болю за допомогою спеціальних шкал оцінки вираженості больового синдрому. Найпоширенішими з них є ВАШ, вербальна рейтингова шкала (VRS) та цифрова рейтингова шкала (NRS). Оцінювати біль необхідно до лікування та регулярно впродовж всього періоду спостереження за пацієнтом.

Підходи до купірування больового синдрому в онкологічних хворих дещо відрізняються залежно від механізму виникнення болю. Так, на третій сходинці лікування ноцицептивного болю на перший план виступають сильні опіоїди, зокрема фентаніл, до яких додається ад'ювантна терапія, тоді як для хворих із нейрональним больовим синдромом основу лікування складають протисудомні препарати й антидепресанти, а сильні опіоїди виступають у ролі ад'ювантної терапії. Наявність в онкологічного хворого сильного больового синдрому є підставою розпочати його лікування відразу з 2-3-ї сходинки знеболювання за ВООЗ.

При веденні пацієнтів із чутливим до опіоїдів болем необхідно дотримуватися таких принципів: застосовувати морфін слід відповідно до анальгетичних потреб пацієнтів, незалежно від рішення лікаря; оптимальна доза морфіну – це та доза, яка дає змогу досягти належного знеболювання впродовж 4 год, не викликаючи побічних проявів.

Зручним методом знеболювання на час близько 3 діб є застосування трансдермального пластиру **Фентаніл М САНДОЗ®**. Для розрахунку належної початкової дози препарату **Фентаніл М САНДОЗ®** потрібно визначити добову дозу (мг/добу) застосовуваного на цей час опіоїду, перерахувати це значення в еквівалентну добову дозу перорального морфіну та встановити для пацієнта дозу препарату **Фентаніл М САНДОЗ®**, що відповідає добовій дозі морфіну.

Для лікування пацієнтів, які раніше не приймали опіоїди, слід застосовувати найнижчу дозу препарату **Фентаніл М САНДОЗ®**. Трансдермальний пластир із фентанілом рекомендується використовувати у пацієнтів,

які демонструють толерантність до опіоїдів, при цьому початкова доза препарату має бути еквівалентною дозі сильного опіоїдного анальгетика, введеного впродовж попередніх 24 год. Максимальний анальгетичний ефект препарату **Фентаніл М САНДОЗ®** не можна початково оцінити менш ніж через 24 год після застосування пластиру. Це зумовлено поступовим підвищенням концентрації фентанілу в сироватці крові протягом 24 год після першої аплікації. Дозу фентанілу не слід збільшувати з інтервалом менше ніж 72 год.

Варто особливо відмітити, що при лікуванні ХБС, асоційованого з онкологічною патологією, основною причиною підвищення дози опіоїдів є не розвиток толерантності, а прогресування захворювання.



Про лікування ХБС і надання паліативної допомоги згідно з міжнародними протоколами розповів президент Асоціації анестезіологів України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Дубров.

– Рак є однією з головних причин захворюваності та смертності у світі.

За даними ВООЗ, біль відчувають 55% пацієнтів, які отримують протипухлинну терапію, і 66% пацієнтів із запущеною, метастатичною або термінальною хворобою. Метою лікування раку є полегшення болю до рівня, який забезпечує прийнятну якість життя.

У 2018 р. були опубліковані оновлені клінічні рекомендації ВООЗ щодо фармакологічного та променевого лікування болю, зумовленого раком. Згідно з ними у дорослих пацієнтів (включаючи осіб похилого віку) та підлітків, котрі мають біль, спричинений онкологічним захворюванням, слід застосовувати НПЗП, парацетамол або опіоїди на початковому етапі лікування болю, окремо чи в комбінації, залежно від клінічного стану й інтенсивності болю, для швидкого, ефективного та безпечного знеболювання. При цьому для початкового знеболювання потрібно використовувати той лікарський засіб, який відповідає інтенсивності болю. Монотерапію легкими анальгетиками (парацетамол, НПЗП) не слід застосовувати у пацієнтів із помірним і сильним болем. Можливе поєднання НПЗП/парацетамолу з опіоїдами, наприклад, з пероральним морфіном, при відповідній інтенсивності болю, оціненій за ВАШ або NRS. У дорослих і підлітків із болем, зумовленим раком, можна розглядати застосування будь-яких опіоїдів (окремо або в комбінації з НПЗП/парацетамолом) для підтримувального знеболювання залежно від клінічного стану й інтенсивності болю з метою досягнення постійного, ефективного та безпечного контролю болю. Коректною вважається та доза опіоїдів, яка зменшує вираженість болю у пацієнта до прийнятного рівня. При цьому відповіді пацієнта на таке лікування може бути різною і залежить від самого пацієнта та лікарського засобу, який застосовується.

Дозований пероральний морфін з негайним вивільненням або морфін з повільним вивільненням, що вводяться регулярно, слід використовувати для підтримки ефективного та безпечного знеболювання. Як терапію порятунку слід застосовувати пероральний морфін з негайним вивільненням. Перевага надається пероральному або трансдермальному шляху введення опіоїдних препаратів. Якщо пероральний або трансдермальний метод доставки опіоїдного препарату не доступний, слід віддати перевагу підшкірному введенню над внутрішньом'язовим.

У кількох дослідженнях встановлено ефективність трансдермальної форми фентанілу при лікуванні ракового болю. У дослідженнях з нетривалого застосування препарату (в середньому 30 днів) показано ефективне знеболювання з передбачуваною частотою небажаних явищ (B. Donner et al., 1996). Детальний аналіз анальгетичної ефективності та побічних ефектів трансдермальної форми фентанілу представлений в огляді S. Grond та співавт. (2000). Коротке застосування (6-17 днів) трансдермальної форми фентанілу у дозі 50 мкг/год для більшості хворих було дуже ефективним для купірування сильного болю внаслідок мукозиту при високодозовій хіміотерапії (C. Strupp et al., 2000).

Юристка, консультантка міжнародного фонду «Відродження» з питань наркополітики та доступності знеболювання (м. Київ) Олена Володимирівна Коваль висвітлює юридичні аспекти призначення опіоїдних анальгетиків.

– Лікуючий лікар – це лікар закладу охорони здоров'я або лікар, який провадить господарську діяльність з медичної практики як фізична особа – підприємець і надає медичну допомогу пацієнту в період його обстеження та лікування



(стаття 34 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я»). Варто звернути увагу, що у цьому законі не вказується, яка спеціалізація має бути у лікуючого лікаря або на якому рівні надання медичної допомоги він працює. Так, згідно з наказом МОЗ України № 360 від 19.07.2005, рецепти на лікарські засоби і вироби медичного призначення виписуються лікарями суб'єктів господарювання, що

провадять господарську діяльність з медичної практики, згідно із лікарськими спеціальностями, за якими здійснюється медична практика відповідно до отриманої ліцензії, та відповідно до лікарських посад. Згідно з пунктом 26 Порядку придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 333 від 13.05.2013, при рецептурному забезпеченні препарати наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів призначаються лікуючим лікарем відповідно до медичних показань з обов'язковим обґрунтуванням необхідності подальшого застосування таких препаратів, про що зазначається у медичній карті хворого.

Що стосується надання допомоги пацієнтам на первинній ланці, то лікар загальної практики – сімейний лікар (педіатр) оцінює ступінь болю та лікування больового синдрому, призначає наркотичні засоби і психотропні речовини відповідно до законодавства, включаючи оформлення рецептів для лікування больового синдрому (наказ МОЗ України № 504 від 19.03.2018). В окремих випадках виписувати такі рецепти може фельдшер, проте його повноваження обмежені наказом МОЗ України № 360 від 19.07.2005. Так, фельдшери закладів охорони здоров'я мають право виписувати рецепти хворим із затяжними і хронічними захворюваннями у разі продовження лікування лікарем курсу лікування, зазначаючи свою посаду та засвідчуючи рецепт власним підписом та печаткою закладу охорони здоров'я.

Пацієнту, який потребує продовження прийому наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, при виписуванні із закладу охорони здоров'я видається рецепт на спеціальному рецептурному бланку форми № 3 (ф-3) з обов'язковим записом про призначення препарату в медичній карті такого хворого (наказ МОЗ України № 1308 від 04.06.2020). Отже, в такому випадку лікуючий лікар не повинен початково призначати знеболювальну терапію, а продовжувати призначену, за необхідності вносячи корективи у дозування лікарських засобів або замінюючи препарат на сильніший.

Наказом МОЗ України № 1819 від 04.10.2018 внесено зміни до наказу № 360 від 19.07.2005. Нововведення стосуються правил виписування рецептів на лікарські засоби і вироби медичного призначення. Проте пунктом 5 наказу № 1819 передбачено, що спеціальні рецептурні бланки форми № 3 (ф-3) для виписування наркотичних та психотропних лікарських засобів, виготовлені та/або придбані до набуття чинності зазначеного наказу, дійсні до повного їх використання. Бланки старого зразка слід заповнювати згідно з новими вимогами: опіоїдний анальгетик виписується лише із зазначенням діючої речовини та дозування, а використання кутового штампа суб'єктом господарювання та печатки і підпису керівника закладу охорони здоров'я не обов'язкове. Якщо необхідна кількість препарату перевищує допустиму норму, спеціальну позначку «хронічно хворому» слід проставляти на тому місці, де на бланку старого зразка передбачався підпис керівника закладу та відбиток печатки закладу.

Одночасно з наданням рецепта пацієнтові обов'язково виписується листок призначень, у якому чітко вказується, у який час які ліки та у якій дозі слід приймати. Пацієнт може самостійно робити відповідні записи про виконання призначень у листку призначень. При наступному візиті до лікаря виконаний листок призначень долучається до амбулаторної карти хворого. Варто зазначити, що форму лікарського засобу обирає лікуючий лікар, враховуючи потребу пацієнта, зручність і можливість застосування засобу.

Таким чином, опіоїдні анальгетики є основою знеболювальної терапії в онкологічних пацієнтів, які страждають від помірного та сильного болю. Застосування опіоїдів рекомендовано розпочинати після встановлення діагнозу ХБС, проводячи при цьому постійний моніторинг. Зручним методом із тривалістю знеболювання близько 3 діб є застосування трансдермального пластиру **Фентаніл М САНДОЗ®**, що особливо актуально для пацієнтів із дисфагією.

Підготувала Ольга Нестеровська

3-08-ФЕН-РЕЦ-1221

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.





I.I. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Застосування троксерутину/карбазохрому в комплексному лікуванні ускладнень COVID-19

Відомо, що з коронавірусною хворобою (COVID-19) асоціюються дихальна недостатність (ДН), цитокіновий шторм, серцево-судинні розлади, а також коагулопатія / прокоагулянтний стан. Хоча більшість випадків обумовлених SARS-CoV-2 інфекцій є самообмежувальними, в 20% пацієнтів з'являються симптоми, які нерідко спричиняють потребу в госпіталізації (Magro C.M. et al., 2021).



I.I. Князькова

Тяжкі прояви COVID-19 зазвичай розвиваються через 1-2 тиж після появи симптомів і характеризуються утрудненням дихання та ускладненнями, асоційованими з вираженим прокоагулянтним станом (Magro C. et al., 2020; Levi M. et al., 2020; Klok F. et al., 2020). У пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 спостерігаються поширена мікроангіопатія та підвищений ризик тромбозу великих судин, тому вважається, що тяжкий COVID-19 є своєрідною (спричиною вірусом) васкулопатією з потенціалом ураження багатьох органів і систем.

С.М. Магро та співавт. (2021) проаналізували зразки тканин осіб, померлих від COVID-19, віком від 28 до 95 років; у зразках легень було виявлено макрота мікротромби як артеріального, так і венозного русла, руйнування капілярної стінки, відсутність життєздатного

ендотелію, подвоєння базальної мембрани, периваскулярний набряк. Мікрорасклярні тромби спостерігалися також у тканинах нирок, мозку, серця, печінки; патерн тромбозу в різних пацієнтів відрізнявся. Імуногістохімічний аналіз виявив, що більше половини ендотеліальних клітин мікрорасклярної легень експресували рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (АПФ-2); високий рівень експресії цього рецептора спостерігався також у клітинах шкіри та ендотелії мікрорасклярного мозку. Отримані авторами дані свідчать, що спайк-білок SARS-CoV-2 уражає мікрорасклярне русло всіх органів і систем, клітини яких здатні експресувати рецептор АПФ-2.

Механізм прокоагулянтного стану при COVID-19, який спричиняє мультиорганні тромбози, розпочинається з майже повного руйнування

АПФ-2-позитивного ендотелію легень. У подальшому баланс ренін-ангіотензинової системи зміщується в бік реалізації ефектів ангіотензину II, а також підвищується активність ендотеліальної НАДФН2-оксидази. Остання зміна сприяє некротичному відмиранню клітин і вазоконстрикції, яка в умовах некрозу та деструкції ендотелію спричиняє утворення тромбину. Гіпоксія внаслідок ушкодження ендотелію додатково підсилює гіперкоагуляцію, а прозапальні цитокіни (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1β, фактор некрозу пухлини) сприяють агрегації тромбоцитів.

За даними патологоанатомічного атласу М.В. Самсонової та співавт. (2020), присвяченого змінам унаслідок COVID-19, основною морфологічною зміною в легенях є дифузне ушкодження альвеол у поєднанні

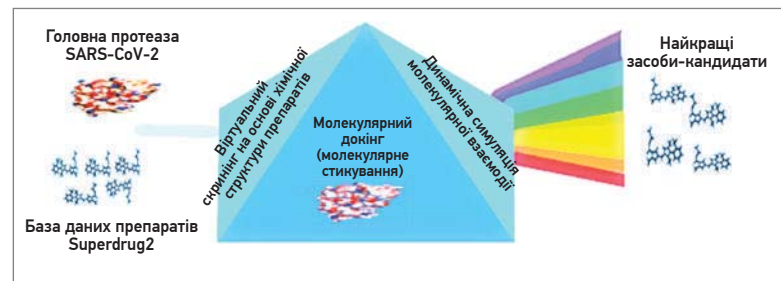


Рис. 1. Схема пошуку засобів-кандидатів для лікування COVID-19

з патологічними змінами судинного ложа легень і геморагічним синдромом в альвеолах. На думку авторів, терміни «інтерстиційна пневмонія» та «шокова легень» не повною мірою відображають зміни при COVID-19, оскільки не характеризують притаманного коронавірусній хворобі васкуліту. Було запропоновано включати у висновок патологічні зміни легеневих судин, переважно мікроциркуляторної ланки (мікроангіопатія з тромбозом, тромбоваскуліт), а також тромбоемболії великих судин із геморагічними інфарктами. Автори атласу також наголошують на васкулітоподібних і мікроангіопатичних змінах у міокарді, нирках та шкірі.

Отже, роль ураження судинного русла в патогенезі COVID-19 не викликає сумнівів. Цей факт критично важливо враховувати під час обрання лікування для таких хворих.

Оскільки препаратів, призначених винятково і прицільно для лікування COVID-19, наразі не існує, лікування різних стадій та варіантів перебігу цієї хвороби ґрунтується на застосуванні препаратів з іншими показаннями, які можуть відповідати терапевтичним цілям при коронавірусній хворобі за своєю хімічною природою, а також механізмом дії.

М. Smith та J. Smith (2020) за допомогою суперкомп'ютера SUMMIT провели пошук малих молекул, які можуть стати потенційними засобами-кандидатами для лікування COVID-19 у зв'язку зі здатністю зв'язуватися з S-білком SARS-CoV-2 або з ліганд-зв'язувальним комплексом рецептора АПФ-2. Таке зв'язування порушує взаємодію між вірусом та організмом-господарем, отже, різко зменшується вірусний тягар і полегшується перебіг захворювання. Однією з речовин із найвищим показником зв'язування інтерфейсу S-білок / рецептор АПФ-2 є карбазохром – продукт окиснення адреналіну, який зазвичай використовують у комплексі з троксерутином.

Троксерутин також запропоновано як молекулу-кандидата для лікування COVID-19. N. Farhat та A. U. Khan (2021) провели віртуальний скринінг і симуляцію молекулярної взаємодії різних препаратів із головною протеазою вірусу SARS-CoV-2 (рис. 1) з метою пошуку засобу, здатного пригнічувати цю протеазу, яка бере участь у перебудові поліпептидів у функціональний вірусний білок. Для цього автори застосували молекулярний докінг (молекулярне стикування) – метод моделювання на основі тривимірних структур білка та ліганду, який дозволяє визначити найвигіднішу для утворення стійкого комплексу орієнтацію однієї молекули відносно іншої. Під час аналізу була доведена здатність троксерутину зв'язуватися із залишками субстрат-зв'язувальних кішок головної протеази вірусу, а також формувати низку нековалентних зв'язків. На думку авторів,

троксерутин та інші засоби зі схожими молекулярними властивостями доцільно використовувати для лікування COVID-19 після експериментального підтвердження ефективності та безпеки в клінічних дослідженнях.

На фармацевтичному ринку України комплекс троксерутин/карбазохром представлено препаратом Карбарутин (компанія World Medicine). Карбарутин являє собою розчин для ін'єкцій, у 3 мл якого міститься 150 мг троксерутину, а також 1,5 мг карбазохрому. Карбарутин призначений для лікування судинних захворювань та геморагічних синдромів при підвищеній слабкості стінок капілярів. Цей препарат чинить протизапальну й антиоксидантну дію, пригнічує гіалуронідазу, запобігає окисненню гіалуронової / аскорбінової кислоти, а також адреналіну, пригнічує перекисне окислення ліпідів.

Троксерутин (вітамін Р4) є біофлавоноїдом, який зменшує підвищену проникність і ламкість капілярів, а також запобігає ушкодженню базальної мембрани ендотеліальних клітин, чинить антиоксидантну, мембраностабілізуючу, антигеморагічну, протизапальну та венозотонічну дію. Завдяки зазначеним ефектам троксерутин зменшує набряк, покращує трофіку тканин, мікроциркуляцію та мікрорасклярну перфузію, зменшуючи вираженість симптоматики, пов'язаної з венозною недостатністю або порушенням відтоку лімфатичної рідини. Крім того, троксерутин підсилює ангіопротекторну дію вітаміну С, виконує і активує синтез гіалуронової кислоти, яка відповідає за міцність стінок судин, зменшує вивільнення гістаміну – потужного пронабрякового агента.

Своєю чергою, карбазохром за своєю хімічною природою є ортохіноном і являє собою продукт окислення адреналіну без симптоміметичної активності. Карбазохром чинить локальну судинорозширювальну дію на дрібні судини без системного впливу на серцево-судинну діяльність, а також зменшує проникність і підвищує міцність капілярів. При застосуванні комбінації троксерутину та карбазохрому спостерігається взаємодія фармакологічних і терапевтичних ефектів діючих речовин в аспекті гемостазу, а також вазопротекції.

Класичними показаннями до застосування Карбарутину є симптоми венозної недостатності та підвищена ламкість капілярів, але вищезазначені факти обумовлюють доцільність використання цього вазопротекторного препарату як засобу для лікування COVID-19. Режим застосування препарату передбачає внутрішньом'язове введення в дозі 1-3 ампули/добу; тривалість лікування та дозовий режим визначають індивідуально.

На теренах України вже є випадки успішного застосування Карбарутину в лікуванні COVID-19, три з яких наведено далі.

КАРБАРУТИН

Капіляростабілізуючий засіб

1-3 ампули в/м на добу

Розчин для ін'єкцій | 10 ампул по 3 мл



Протинабряковий
Венотонізуючий
Антигеморагічний
Ангіопротекторний
Протизапальний



КАРБАРУТИН. Склад: діючі речовини: troxerutin, carbazochrome; 1 ампула (3 мл) розчину для ін'єкцій містить троксерутину 150 мг, карбазохрому 1,5 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид або кислота хлоридна розведена, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Капіляростабілізуючі засоби. Троксерутин, комбінації. Код АТХ C05C A54. **Показання.** Симптоми венозної недостатності. Підвищена ламкість капілярів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів препарату. Не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. **Діти.** Не слід застосовувати дітям. **Побічні реакції.** При застосуванні препарату можливі розвиток реакцій гіперчутливості. Повідомлялось про локальну та генералізовану еритему при внутрішньом'язовому та підшкірному застосуванні (мезотерапія). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Мефар Ілч Сан. А.Ш., Туреччина. **Заявки.** УОПД МЕДИЦИН ЛТД, ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №1212 від 30.05.2019 р. РІ № ІА/17461/01/01. Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих засобів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармакологічного застосування: +38 097 693 71 18 / farmacosonoz@biaktina.ua



Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

Представляємо випадки з реальної клінічної практики, де в комплексному лікуванні пацієнтів із COVID-19 застосовували Карбарутин.

Клінічний випадок 1

Хвора П., 63 роки, надійшла до інфекційного відділення лікарні швидкої медичної допомоги (ЛШМД) м. Маріуполя 04.11.2021 р. із діагнозом «Позагоспітальна двобічна вірусна пневмонія, спричинена SARS-CoV-2 (?), тяжкий перебіг. ДН II-III ступеня. COVID-19 (?)».

Супутня патологія: ішемічна хвороба серця (ІХС). Атеросклеротичний кардіосклероз. Серцева недостатність (СН) ІА ст. Гіпертонічна хвороба II ступеня, 2 стадії, ризик 3. Цукровий діабет 2 типу.

Скарги при надходженні: загальна слабкість, задишка при мінімальному фізичному навантаженні, головний біль, запаморочення, біль у м'язах, діарея.

Анамнез хвороби: хворіє із 28.10.2021 р., коли вперше з'явилися загальна слабкість, головний біль, підвищення температури до 38,5 °С, запаморочення, задишка. Самостійно приймала німесулід. 02.11.2021 р. звернулася до сімейного лікаря. Було проведено тест на антиген COVID-19 (позитивний) та призначено лікування (інфузійна терапія, аскорбінова кислота, інозин, левофлоксацин, цефоперазон, дексаметазон, сульфокамфокаїн). Цього ж дня проведено рентгенографію органів грудної клітки (ОГК) та виявлено правобічну нижньочасткову пневмонію. 04.11.2021 р. стан пацієнтки погіршився:

зросла задишка, яка стала турбувати її у спокої, кашель став болісним, нападоподібним, посилюється слабкість та млявість, з'явилися діарея, нудота, зменшився апетит, порушився сон. Хвора викликала швидку допомогу та з діагнозом COVID-19 її було госпіталізовано до інфекційного відділення ЛШМД м. Маріуполя.

Об'єктивний статус при надходженні: стан хворої ближче до тяжкого, активна; свідомість ясна. Температура тіла – 37,8 °С. Шкіра бліда, акроціаноз. Слизова ротоглотки фізіологічного кольору, язик вологий з білим нальотом. Мигдалики за дужками, нальоти відсутні. В легенях дихання з обох боків значно ослаблене, особливо нижче лопаток; вислуховуються рясні вологі дрібнопухирчасті хрипи з обох боків, SpO₂ – 88-87%. Після інгаляції O₂ протягом 20 хв SpO₂ відновилося до 94-95%. Діяльність серця ритмічна, частота серцевих скорочень (ЧСС) 82 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) – 130/80 мм рт. ст. Живіт м'який, при пальпації неболіючий; печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується; симптом Пастернацького негативний з обох боків, фізіологічні відправлення без особливостей. Менінгеальні ознаки відсутні.

Було призначено таке лікування: цефоперазон, левофлоксацин, еноксапарин,

дексаметазон, молочнокислі бактерії, пантопразол, бромгексин, карбоцистеїн, сульфокамфокаїн, ацетилсаліцилова кислота, анальгін, дифенгідрамін, флуконазол, ентеросорбент на основі діоксиду кремнію, ремдесівір, фізіологічний розчин, едаравон, комплекс кверцетину з повідомом, метилпреднізолон, панкреатин, діосмектит, інфузійний розчин (натрію хлорид, калію хлорид, натрію гідрокарбонат).

05.11.2021 р. у назофарингеальному мазку було виявлено РНК вірусу SARS-CoV-2; з огляду на клінічний перебіг захворювання встановлено діагноз «Негоспітальна двобічна вірусна пневмонія, що є проявом COVID-19, підтверджена лабораторно, тяжкий перебіг, ДН II-III ст.». Рентгенологічне обстеження ОГК від 06.11.2021 р. виявило двобічну, ймовірно, вірусну, пневмонію з негативною динамікою порівняно з 02.11.2021 р.

Інші обстеження: ЕКГ (21.11.2021 р.): синусовий регулярний ритм, ЧСС 61 уд./хв, вертикальне положення електричної осі серця, дифузні зміни міокарда, посилена біоелектрична активність лівого шлуночка. Загальний аналіз крові (ЗАК, 29.11.2021 р.): гемоглобін 118 г/л, еритроцити 3,7×10¹²/л, кольоровий показник 0,9, тромбоцити 360×10⁹/л, лейкоцити 10,7×10⁹/л, швидкість осідання еритроцитів

(ШОЕ) 16 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли 2%, сегментоядерні нейтрофіли 78%, токсична зернистість нейтрофілів +, еозинофіли 1%, лімфоцити 11%, моноцити 8%. Коагулограма (29.11.2021 р.): міжнародне нормалізоване відношення 1,1, протромбіновий індекс 90,9, активований частковий тромбопластиновий час 41,2 с, фібриноген 3,3 г/л. Біохімічний аналіз крові (29.11.2021 р.): сечовина 5,9 ммоль/л, креатинін 72,8 мкмоль/л, лужна фосфатаза 160,7 ммоль/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) 63,5 од, аланінамінотрансфераза (АЛТ) 56,3 од.

На тлі лікування стан пацієнтки стабілізувався: рівень SpO₂ збільшився до 90-92% без кисню та до 95-97% на невеликому потоці O₂, зникла діарея, зменшився кашель, нормалізувалися апетит та сон. Однак з'явилися кровотечі з місць ін'єкцій. З огляду на перебіг хвороби та результати лабораторних обстежень зменшувати дозу антикоагулянтів / антиагрегантів було небажано. До лікування хворої було додано Карбарутин у дозі 3,0 мл 2 р/добу внутрішньом'язово. На 3-тю добу використання Карбарутину кровотечі з місць ін'єкцій припинилися, що дозволило залишити без змін дозу антикоагулянтів та антиагрегантів.

02.12.2021 р. пацієнтку було виписано зі стаціонару з поліпшенням.

Клінічний випадок 2

Хворий О., 66 років, надійшов до інфекційного відділення ЛШМД м. Маріуполя 24.11.2021 р. із діагнозом «Негоспітальна двобічна вірусна пневмонія, що є проявом COVID-19, підтверджено лабораторно (тест ПЛР на РНК вірусу SARS-CoV-2 позитивний від 20.11.2021 р. за № 85), перебіг середньої тяжкості, ДН I-II ст.».

Супутня патологія: ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз. СН ІА. Гіпертонічна хвороба II ступеня, 2 стадії, ризик 3. Цукровий діабет 2 типу з нейропатією.

Скарги при надходженні: загальна слабкість, задишка при мінімальному фізичному навантаженні, головний біль.

Анамнез хвороби: хворіє з 11.11.2021 р., коли вперше з'явилися кашель та слабкість. Лікувався самостійно (цефалепарин, моксифлоксацин, ривароксабан, омепразол, аскорбінова кислота + рутин, бромгексин). 13.11.2021 р. при рентгенографії ОГК змін виявлено не було. 20.11.2021 р. проведено ПЛР на вірус COVID-19 у назофарингеальному мазку й отримано позитивний результат. 23.11.2021 р. стан хворого погіршився, посилюється задишка, через що хворий був госпіталізований до інфекційного відділення ЛШМД.

Об'єктивний статус при надходженні: стан хворого середньої тяжкості, активний, свідомість ясна. Температура тіла – 37,5 °С. Шкіра помірно бліда. Слизова ротоглотки фізіологічного кольору. Язик вологий з білим нальотом. Мигдалики за дужками, нальоти відсутні. В легенях дихання з обох боків ослаблене в нижніх ділянках, вислуховуються вологі дрібнопухирчасті хрипи з обох боків, SpO₂ – 89-92%. Була розпочата інгаляція O₂, після чого SpO₂ відновилося протягом 20 хв (у позиції пронації на рівні 95-96%). Діяльність серця ритмічна, ЧСС 94 уд./хв, АТ 120/85 мм рт. ст. Живіт м'який, при пальпації неболіючий. Печінка біля краю реберної дуги; селезінка не пальпується; симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення без особливостей. Менінгеальні ознаки відсутні.

Було призначено таке лікування: ердостеїн, парацетамол, метамізол, дифенгідрамін, цефепім, еноксапарин, омепразол, ацетилсаліцилова кислота, клопидогрель, дексаметазон, сульфокамфокаїн, дибазол, папаверин, раміприл, багатокомпонентна інфузійна терапія, комплекс кверцетину з повідомом, аргініну глутамат, альфа-ліпоева кислота. Також проводили інгаляцію O₂.

Рентгенологічне обстеження ОГК від 26.11.2021 р. виявило двобічну, ймовірно, вірусну, пневмонію.

Інші обстеження: ЗАК (02.12.2021 р.): гемоглобін 152 г/л, еритроцити 4,6×10¹²/л, кольоровий показник 0,99, тромбоцити 460×10⁹/л, лейкоцити 8,0×10⁹/л, ШОЕ 48 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли 2%, сегментоядерні нейтрофіли 54%, еозинофіли 4%, лімфоцити 28%, моноцити 12%. Коагулограма (02.12.2021 р.): міжнародне нормалізоване відношення 1,26, протромбіновий індекс 78,9, активований частковий тромбопластиновий час 25,0 с, фібриноген 4,4 г/л. Біохімічний аналіз крові (02.12.2021 р.): сечовина 4,4 ммоль/л, креатинін 100,0 мкмоль/л, лужна фосфатаза 313,8 ммоль/л, АСТ 25,3 од, АЛТ 23,5 од.

На тлі лікування стан пацієнта стабілізувався, рівень SpO₂ збільшився до 95-96% без кисню. Однак у хворого з'явилися кровотечі з місць ін'єкцій та прожилки крові в мокротинні (ймовірно, внаслідок надсадного кашлю). З огляду на перебіг хвороби та результати лабораторних обстежень зменшувати дозу антикоагулянтів / антиагрегантів було небажано. До лікування пацієнта було додано Карбарутин у дозі 3,0 мл 2 р/добу внутрішньом'язово. На 2-гу добу лікування Карбарутином у мокротинні зникли прожилки крові, а на 3-тю добу припинилися кровотечі з місць ін'єкцій, що дозволило залишити без змін дозу антикоагулянтів та антиагрегантів.

07.12.2021 р. пацієнта було виписано зі стаціонару з поліпшенням.

Клінічний випадок 3

Хвору С., 66 років, було госпіталізовано до місцевої лікарні м. Харкова з попереднім діагнозом двобічної пневмонії, пов'язаної з COVID-19.

Об'єктивний статус при надходженні: стан середньої тяжкості, свідомість ясна. Скарги на загальну слабкість, кашель, підвищення температури до 38,6 °С, задишку при ходьбі, біль у грудній клітці, який посилюється при кашлі. При аускультатії дихання ослаблене, жорстке, вислуховуються сухі хрипи, шум тертя плеври відсутній, частота дихання 24/хв, SpO₂ 89%. Тони серця чисті, ритмічні, ЧСС 88 уд./хв, АТ 130/80 мм рт. ст.

На оглядовій рентгенограмі ОГК у прямій проекції від 02.12.2021 р. визначаються вогнищево-зливні тіні латеральних відділів обох легень низької інтенсивності на тлі пневмофіброзу. Корені легень малоструктурні, нерозширені. Контури куполів діафрагми рівні, чіткі, синуси вільні. Серце звичного положення, аортальної форми, розширене вліво (рис. 2). ПЛР (назофарингеальний мазок) виявила РНК SARS-CoV-2.

Інші обстеження: ЗАК: гемоглобін 130 г/л, еритроцити 4,48×10¹²/л, тромбоцити 158×10⁹/л, лейкоцити 3,9×10⁹/л, ШОЕ 31 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли 2%, сегментоядерні нейтрофіли 54%, еозинофіли 4%, лімфоцити 28%, моноцити 12%. Коагулограма: фібриноген 3,9 г/л, час рекальцифікації плазми крові 116 с, протромбіновий індекс 96%, D-димери 1,9 мг/л, С-реактивний білок 55 мг/л.

Було встановлено діагноз двобічної пневмонії (супутні захворювання – аортосклероз, гіпертонічна хвороба), а також призначено лікування



Рис. 2. Рентгенограма пацієнтки

(оксигенотерапія, цефтріаксон, левофлоксацин, еноксапарин, дексаметазон, мельдоній, пантопразол, Карбарутин (3,0 мл внутрішньом'язово 2 р/добу 5 днів, потім 3,0 мл внутрішньом'язово 1 р/добу 10 днів), ацетилцистеїн, аргініну гідрохлорид).

На тлі проведеної терапії стан хворої покращився з позитивною динамікою (частота дихання знизилася до 18/хв, SpO₂ зросла до 96%). На контрольній рентгенограмі ОГК від 21.12.2021 р. було виявлено позитивну динаміку – двобічну пневмонію в стадії розсмоктування. На 16-ту добу пацієнтка була виписана з відділення в задовільному стані для подальшого лікування під наглядом сімейного лікаря.

Отже, до складу комплексної терапії COVID-19 з метою покращення мікроциркуляції у легенях та зменшення місцевої інфільтрації та набряку доцільно включати парентеральний венотонізуювальний препарат Карбарутин, який чинить протинабрякову, антигеморагічну та протизапальну дію. Карбарутин запобігає ушкодженню базальної мембрани ендотеліальних клітин та покращує обмінні процеси в легенях. На тлі терапії Карбарутином (порівняно з пацієнтами, які не отримували цього препарату) спостерігали швидше розсмоктування осередків інфільтрації, що підтверджувалося рентгенологічними даними, клінічною картиною перебігу хвороби та загальним станом пацієнтів.

Гіпергомоцистеїнемія як модифікований фактор ризику серцево-судинних захворювань

Гомоцистеїн та його рівень у крові зумовлюють неабиякий практичний інтерес у лікарів з погляду впливу на ризик серцево-судинних захворювань. На сьогодні доведено, що підвищений уміст гомоцистеїну – незалежний прогностичний фактор серцево-судинних захворювань та смертності пацієнтів. Також відомо, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) підвищує ризик розвитку та прискореного прогресування низки захворювань центральної нервової системи. Чому розвивається ГГЦ, як запідозрити та контролювати цей стан?

Вичерпні відповіді на ці запитання спробуємо надати в цьому огляді.

ГГЦ як патологічний стан

Гомоцистеїн – ключовий проміжний продукт у реакціях метилювання, що утворюється з метіоніну; він здатен зворотно перетворюватися в метіонін або амінокислоту цистеїн. Перебіг цих реакцій здійснюється за участю 4 ферментів (метилентетрагідрофолатредуктаза, метіонінсинтаза, цистатіонсинтаза, метилтрансфераза), кофакторами яких є фолієва кислота, а також вітаміни групи В. За порушення роботи однієї або декількох ферментних систем (наприклад, унаслідок дефіциту фолієвої кислоти) надлишок гомоцистеїну накопичується спочатку в клітинах, а потім потрапляє до плазми крові, спричиняючи розвиток ГГЦ (Clarke R. et al., 1998). Фізіологічний уміст гомоцистеїну в плазмі складає 5,0 та 15,0 мкмоль/л. Підвищення його концентрації >15 мкмоль/л свідчить про розвиток ГГЦ. Діапазон показників гомоцистеїну від 16 до 30 мкмоль/л класифікується як легкий ступінь ГГЦ, 31-100 мкмоль/л – помірний, >100 мкмоль/л – тяжкий (Hankey G.J., Eikelboom J.W., 1999).

ГГЦ – патологічний стан, що асоціюється з досить серйозними наслідками для організму; здебільшого страждає ендотелій судин: розвиваються системна ендотеліальна дисфункція (в т. ч. порушення синтезу й обміну ендотелійрелаксувального фактора – оксиду азоту, NO), оксидативний стрес, відбуваються активація агрегації тромбоцитів, гіперкоагуляція (внаслідок зниження активності гепарину, тромбомодуліну та підвищення активності тромбоксану A2).

Сьогодні ГГЦ визнано незалежним фактором ризику судинних катастроф (інфаркту міокарда, мозкових інсультів, венозних тромбозів) і низки захворювань нервової системи. Також було продемонстровано, що ГГЦ асоціюється зі збільшенням смертності від усіх причин (Fan R. et al., 2017).

Розглянемо детальніше біохімічні процеси, які лежать в основі розвитку ГГЦ, а також найчастіші причини, що зумовлюють її розвиток.

Дефіцит фолієвої кислоти

Фолієва кислота – необхідний нутрієнт, що належить до вітамінів групи В і надходить до організму з їжею. Після всмоктування в кишечнику вона потрапляє до портального кровообігу та поглинається печінкою, яка є основним регулятором гомеостазу фолатів. У плазмі до 40% фолатів зв'язуються з білками-носіями, як-от альбумін і трансферин. У клітинах організму фолієва кислота за допомогою NADPH-H⁺-залежних ферментів відновлюється в активну форму – 5-метилтетрагідрофолієву кислоту (Lucosk M., 2000).

Високі концентрації активної форми фолієвої кислоти (5-метилтетрагідрофолату) необхідні для забезпечення реакції реметилювання надлишку гомоцистеїну в метіонін, яка каталізується ферментом метилентетрагідрофолатредуктазою (MTHFR). З метою перетворення гомоцистеїну в цистеїн шляхом транссульфування необхідний фермент цистатіонінбетасинтаза.

Незалежно від походження ГГЦ механізм її розвитку полягає насамперед у зниженні активності реакції реметилювання, яка відновлює гомоцистеїн до метіоніну, забезпечуючи подальшу передачу метилової групи для здійснення численних реакцій обміну. За функціональної недостатності 5-метилтетрагідрофолату гомоцистеїн починає накопичуватися в клітині та виводитися в міжклітинний простір і плазму крові. З огляду на низьку швидкість виведення гомоцистеїну нирками його концентрація в крові поступово наростає.

Генетичні фактори, що спричиняють розвиток ГГЦ

Тяжка ГГЦ зустрічається рідко та найчастіше зумовлена спадковим дефіцитом ферменту CBS. За цього варіанту захворювання (також відомого як класична гомоцистинурія) часто спостерігається рівень гомоцистеїну в плазмі, що перевищує 100 мкмоль/л (Anderson J.A. et al., 2018).

Добре вивчено деякі генетичні мутації та поліморфізми, які зумовлюють порушення утилізації гомоцистеїну. Відомо декілька алельних варіантів гена, який кодує фермент MTHFR. Найпоширенішою є точкова мутація із заміною нуклеотиду цитозину (Ц) на тимін (Т) у положенні 677 (C677T), що спричиняє заміну амінокислоти валіну на аланін у відповідному кодоні білка, а це зумовлює термолабільність та зниження активності ферменту MTHFR, а також зниження активності до 35% від середнього значення. В гетерозигот за цією мутацією в крові визначається помірно підвищений рівень гомоцистеїну, але ГГЦ значно наростає при гомозиготному носійстві C677T. Носіння термолабільного Т-алеля широко поширене в представників європейської раси (до 30% населення); найрідше він зустрічається в жителів Африки (≈7% населення). Іншим варіантом мутації є заміна аденіну на цитозин у позиції 1298 (van der Put N.M. et al., 1998; Kim S.J. et al., 2013). У таких осіб зустрічається легка та помірна ГГЦ, зазвичай спричинена дефіцитом фолієвої кислоти, при цьому спостерігається незначне (15-30 мкмоль/л) або помірне (30-100 мкмоль/л) підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці. Зазвичай додаткове призначення добавок фолієвої кислоти дозволяє скоригувати цей стан.

Інші фактори, що сприяють формуванню ГГЦ

Також слід виокремити низку факторів ризику ГГЦ:

- ✓ куріння, вживання надмірної кількості кави;
- ✓ споживання лікарських речовин: метотрексату, протисудомних препаратів, метформіну, еуфіліну тощо;
- ✓ супутні захворювання: ниркова недостатність, захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, псоріаз, лейкоз, онкологічні захворювання;
- ✓ синдром мальабсорбції та порушення процесу всмоктування вітамінів.

Більшість із зазначених факторів ризику спричиняють зміну концентрації гомоцистеїну шляхом зміни функції чи концентрації у крові

вітамінів групи В (фолієвої кислоти, кобаламіну) та/або впливу на функцію нирок чи активність ферментів (Корост Я.В., 2018). Протягом життя концентрація гомоцистеїну в крові поступово підвищується, що пояснюється зниженням функції нирок, причому в жінок темпи приросту є вищими, ніж у чоловіків.

Утім, помірна ГГЦ найчастіше зумовлена вродженою гетерозиготною недостатністю ферментів, які трансформують гомоцистеїн у метіонін або цистеїн. У таких випадках слід в індивідуальному порядку вирішувати питання про призначення профілактичної терапії фолієвою або 5-метилтетрагідрофолієвою кислотою (активна форма фолієвої кислоти).

Захворювання і стани, з якими асоціюється ГГЦ

Механізми, через які ГГЦ спричиняє ураження судин і розвиток серцево-судинних захворювань, передбачають активацію оксидативного стресу (внаслідок пригнічення активності ферментів-інгібіторів перекисного окислення ліпідів – супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази), ушкодження ендотелію, стимуляцію проліферації гладком'язових клітин, прозапальні ефекти.

Описані патологічні зміни супроводжуються порушенням регуляції судинного тону здебільшого через зниження синтезу NO та його біодоступності (Pushpakumar S. et al., 2014). Незбалансований синтез NO зумовлює і потенціює окислювальний стрес, процеси атеротромбогенезу. Також ендотеліальна дисфункція пов'язана з гіпертензією, ішемічно-реперфузійними ураженнями, цукровим діабетом і нейродегенеративними процесами (Ponce-Ruiz N. et al., 2020).

Перекисне окиснення спричиняє зменшення гідрофобності ліпідів, змінює їхню конформацію. Недостатність метилових груп супроводжується порушенням синтезу білкової компоненти ліпопротеїнів і може бути причиною превалювання в мембранах та міжклітинному просторі ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), а також ліпопротеїдів дуже низької щільності, що також сприяє прогресуванню атеросклерозу.

ГГЦ та ішемічна хвороба серця

Було проведено чимало досліджень, що свідчать про зв'язок ГГЦ зі зростанням ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших кардіоваскулярних подій.

М. Stampfer і співавт. (1992) зазначають те, що навіть незначне підвищення концентрації гомоцистеїну в плазмі крові асоціюється зі зростанням частоти розвитку інфаркту міокарда незалежно від інших факторів ризику ІХС.

Популяційні дослідження, проведені в США (Homocysteine Studies Collaboration, 2002), продемонстрували, що збільшення Hcy в плазмі на ≈3 мкмоль/л пов'язане зі зростанням ризику серцево-судинних подій на 10%.

Sun і співавт. (2021) проаналізували зв'язок ГГЦ із гострим коронарним синдромом (ГКС) та ступенем стенозу коронарних артерій у молодих китайців. Молоді особи із ГКС

продемонстрували більшу поширеність ГГЦ порівняно з особами без діагностованих кардіоваскулярних захворювань. Крім того, ГГЦ у молодих пацієнтів із ГКС асоціювалася з тяжкістю стенозу коронарної артерії, множинними атеросклеротичними ураженнями коронарних артерій та ризиком інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI).

Для оцінки сили зв'язку підвищеної концентрації гомоцистеїну в плазмі зі зростанням ризику ІХС (незалежно від інших відомих факторів ризику) на базі Пенджабського інституту кардіології (Пакистан) було проведено дослідження з дизайном «випадок-контроль». Загалом для участі в ньому було залучено 210 осіб віком від 25 до 60 років, у т. ч. 105 нещодавно госпіталізованих пацієнтів з ІХС, а також 105 здорових осіб (група контролю) відповідного віку та статі без анамнезу ІХС. Зразки крові обох груп пацієнтів досліджували на вміст гомоцистеїну, загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ЛПВЩ/ЛПНЩ. Пацієнти були зіставними за такими традиційними факторами, як вік, стать, сімейний анамнез серцево-судинних захворювань, артеріальна гіпертензія, куріння та фізична активність. Середнє значення гомоцистеїну в плазмі пацієнтів з ІХС становило 22,33±9,22 мкмоль/л, тоді як у контрольній групі воно складало 12,59±3,73 мкмоль/л (p<0,001). Логістична регресія свідчить про сильний зв'язок ІХС із ГГЦ (відносний ризик (ВР) 7,45). Цей зв'язок залишався тісним навіть при застосуванні методу множинного логістичного регресійного аналізу (ВР 7,10; 95% довірчий інтервал (ДІ) 3,12-12,83; p=0,0001).

Автори дійшли висновку, що **підвищений рівень гомоцистеїну в плазмі є незалежним фактором ризику ІХС, що не залежить від традиційних факторів ризику та може використовуватися як індикатор прогнозування ризику серцево-судинних захворювань** (Muzaffar R. et al., 2021).

Можливість впливати на смертність від серцево-судинних захворювань на загальнопопуляційному рівні через корекцію рівня гомоцистеїну здається досить привабливою. Вважається, що особливу користь можуть отримати насамперед пацієнти з перенесеними серцево-судинними подіями та високим ризиком їхнього рецидиву.

ГГЦ та ішемічний інсульт

Попередні дослідження свідчать про зв'язок між підвищенням рівня гомоцистеїну та ризиком ішемічного інсульту, однак тривалий час залишався не зовсім зрозумілим ступінь цієї кореляції. Щоб надати відповідь на це запитання, М. Holmen і співавт. (2021) провели систематичний огляд та метааналіз досліджень, у яких вивчався ризик ішемічного інсульту в дорослої популяції з визначеними рівнями гомоцистеїну. В подальшому обчислювали ВР ішемічного інсульту в разі підвищення рівня гомоцистеїну на кожні 5 мкмоль/л. Метааналіз продемонстрував зростання ризику ішемічного інсульту (ВР 1,43; 95% ДІ 1,28-1,61) при підвищенні рівня гомоцистеїну на кожні 5 мкмоль/л. Очевидне збільшення ризику ішемічного інсульту спостерігалось в тому випадку, коли рівень гомоцистеїну перевищував 15 мкмоль/л. Результати цього метааналізу свідчать про нелінійний зв'язок між рівнем гомоцистеїну й ішемічним інсультом.

ГГЦ і неврологічні розлади

Високий рівень гомоцистеїну пов'язаний з хворобами Альцгеймера та Паркінсона, особливо на пізніх стадіях захворювання або після тривалого лікування леводопою (Zoccolella S. et al., 2005). Дослідження тривалістю ≥8 років,

до якого залучили 1092 особи з деменцією (середній вік – 76 років), продемонструвало, що ризик розвитку хвороби Альцгеймера подвоюється в пацієнтів із рівнем гомоцистеїну в плазмі крові >14 мкмоль/л (Seshadri S. et al., 2002). Помірно підвищений рівень гомоцистеїну може також зумовлювати зростання ризику деменції, пов'язаної з хворобою Паркінсона, судинної деменції та зниження когнітивних функцій у пацієнтів із розсіяним склерозом (Reynolds E. et al., 2006).

Також було продемонстровано, що прийом фолієвої кислоти протягом 3 років у чоловіків і жінок у постменопаузі у віці від 50 до 70 років здатен знижувати швидкість втрати когнітивних функцій (Durga J., 2007).

Механізм, за допомогою якого лікування леводопою індукує розвиток ГГЦ, значною мірою пов'язаний з пригніченням активності катехол-О-метилтрансферази. A.D. Smith і співавт. (2010) продемонстрували, що застосування добавок фолієвої кислоти та інших вітамінів групи зменшувало рівень ГГЦ, індукований леводопою, а споживання високих доз фолієвої кислоти сповільнювало швидкість втрати когнітивних здібностей у пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями.

Крім того, було виявлено зв'язок між ГГЦ і депресією, що також пов'язують з дефіцитом фолієвої кислоти та вітамінів B₆, B₁₂. Додаткове їх призначення в пацієнтів із депресією може покращувати когнітивні функції та знижувати загальний рівень гомоцистеїну (Kumari R., 2015). Також продемонстровано, що прийом фолієвої кислоти протягом 3 років у чоловіків і жінок у постменопаузі у віці від 50 до 70 років зменшував швидкість зниження когнітивних функцій (Durga J., 2007).

Отже, ГГЦ є незалежним і модифікованим фактором ризику кардіоваскулярної патології та захворювань нервової системи. Навіть помірне зростання рівня гомоцистеїну в плазмі крові може суттєво збільшувати ймовірність зазначених станів і потребує його відповідної корекції.

Рекомендації з профілактики та лікування ГГЦ та асоційованих патологій

Важливе місце в профілактиці ГГЦ має адекватне харчування, що передбачає достатню кількість продуктів, збагачених фолієвою кислотою (спаржа, яловича печінка, бобові, ячний жовток), а також вітамінами групи B. Згідно з даними M.L. Mietus-Snyder і співавт. (2012), середземноморська дієта, а також вживання продуктів, що містять клітковину, дозволяє знизити рівень гомоцистеїну в осіб із помірною ГГЦ. Овочі та фрукти, збагачені геністеїном, здатні знижувати вміст гомоцистеїну в плазмі. З цих міркувань геністеїн розглядається як потенційна речовина для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань і зниження серцево-судинної смертності (Baneska-Majkutewicz Z. et al., 2017). Антагоністичну активність до гомоцистеїну продемонстрував куркумін; ця речовина чинить захисну дію на ендотелій шляхом посилення експресії eNOS і зменшення окисного ушкодження (Pai P-Y. et al., 2021). Вживання 1-3 чашок кави на день, що містить поліфеноли, пов'язують зі зниженням рівня гомоцистеїну за рахунок поліфенолів, тому помірне споживання кави має профілактичну дію щодо певних факторів серцево-судинного ризику (Miranda A.M. et al., 2017).

Утім, у пацієнтів, котрі мають підвищений рівень гомоцистеїну, а також належать до групи ризику дефіциту фолатів, дотримання зазначених заходів може виявитися недостатнім. Таким особам рекомендується щоденне додаткове призначення дієтичних добавок фолієвої кислоти в дозі 400 мкг/добу (Varela-Moreiras G. et al., 2009). Комбіноване застосування фолієвої кислоти з вітаміном B₁₂ або бетаїном забезпечує синергійний ефект у зниженні рівня гомоцистеїну в крові.

Фактично було продемонстровано, що добавка фолієвої кислоти в дозі до 500 мкг може зменшити рівень гомоцистеїну на 25% і знизити ризик серцево-судинних захворювань (Liakishev A.A., 2006).

» Безперечно, доцільнішим вважається застосування не самої фолієвої кислоти, а її активної відновленої форми – 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти.

Відомим на українському фармацевтичному ринку представником 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти є Фоленса; 1 таблетка містить добову дозу (400 мкг) активної речовини. Пацієнтам із діагностовано ГГЦ рекомендоване щоденне вживання по 1-2 таблетки/добу.

Також не слід забувати, що такі фактори, як куріння, ниркова недостатність, псоріаз, неопластичний процес, системні хвороби та використання деяких лікарських засобів (оральні контрацептиви, ізоніазид, метотрексат, циклосерин, азотистий окис,

нікотинова кислота, тіазидні діуретики) можуть погіршувати результати терапії. Контроль ефективності лікування рекомендується проводити кожні 6-8 тиж, визначаючи рівень гомоцистеїну плазми (цільовим є показник гомоцистеїну ≤10 ммоль/л).

Висновки

Отже, гомоцистеїн має важливу роль на ранніх стадіях атерогенезу: пригнічує вивільнення NO стінкою судин, активує процес перекисного окислення ліпідів, сприяє накопиченню ліпідів низької щільності в судинній стінці. В результаті розвиваються прогресуюча дисфункція ендотелію та системне атеросклеротичне ураження судин артеріального русла, що підвищує ризик серцево-судинних катастроф і серцево-судинної смертності. Водночас існують переконливі дані, що свідчать про можливість ефективного контролю ГГЦ за допомогою харчових добавок фолієвої кислоти. Доцільним є застосування Фоленси, що містить добову дозу активної форми фолієвої кислоти.

Підготував В'ячеслав Килимчук



(6S)-5-метилтетрагідрофолієва кислота*

ФОЛЕНСА

400 мкг

від
12
років

* у формі глюкозамінової солі (6S)-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти

активний метаболіт фолієвої кислоти



1 таблетка на добу
під час або після прийому їжі

- Бере участь в метаболізмі гомоцистеїну^{1,2}
- Сприяє захисту ендотелію від шкідливого впливу гомоцистеїну
- Може знижувати ризик серцево-судинних захворювань на 25%^{1,2,3}

ФОЛЕНСА. Рекомендації щодо застосування: як додаткове джерело фолату з метою запобігання дефіциту фолієвої кислоти, пов'язаного з незбалансованим або недостатнім харчуванням; для жінок, які планують вагітність, з метою первинної профілактики дефектів нервової трубки у ембріона (в т.ч. при повноцінному харчуванні). **Особливості щодо застосування:** при плануванні вагітності дієтичну добавку слід вводити до раціону харчування після припинення використання контрацептивів, та, бажано, не пізніше ніж за 4 тижні до початку вагітності. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Перед початком застосування та при одночасному застосуванні з будь-якими лікарськими засобами консультація лікаря обов'язкова. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до складових компонентів; металообластна анемія, викликана дефіцитом вітаміну B₁₂; металообластна анемія невідомого походження. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Виробник:** КЕНДІ ПТД, Болгарія. **Заявник:** УОРП МЕДИЦИН Європа СООД, Болгарія. Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем дієти харчування ІМЗ України» №19 від 30.03.2021 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препаратів. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

¹Anthony S Wierzbicki, Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence, 2007 Jun;4(2):143-50, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17654449/> ²Xiaoxia Du et al, A prospective cohort study of MTHFR C677T gene polymorphism and its influence on the therapeutic effect of homocysteine in stroke patients with hyperhomocysteinemia, BMC Neurol. 2020 11 апреля; 20 (1), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278343/> ³David J Stott, Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease, Am J Clin Nutr., 2005 Dec;82(6):1320-6, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16858361/>



Tel.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

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, симпозиумах 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**

Серцево-судинні захворювання та COVID-19: догатові терапевтичні можливості

Вже достеменно відомо, що коронавірусна хвороба (COVID-19) може згубно впливати на серцево-судинну систему. Мікросудинні ураження, ендотеліальна дисфункція та тромбоз, які виникають унаслідок вірусної інфекції або опосередковано пов'язані з інтенсивними системними запальними й імунними реакціями, є характерними ознаками тяжкої форми COVID-19. Наявні серцево-судинні захворювання (ССЗ) та вірусне навантаження пов'язані з ураженням міокарда та гіршими результатами. Реакція судин на вироблення цитокінів і взаємодія між коронавірусом SARS-CoV-2 та рецептором ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) може призвести до значного зниження скоротливості серця й подальшої дисфункції міокарда (Nalbandian A. et al., 2021). Крім того, значна частина пацієнтів, які були інфіковані SARS-CoV-2, не одужують повністю та продовжують відчувати велику кількість симптомів і постгострих ускладнень за відсутності вірусної інфекції, котру можна виявити. Цей стан, який часто називають «лонг-COVID-19», може мати кілька причин. Вірусні резервуари чи затримані фрагменти вірусної РНК або білків сприяють цьому стану. Системна запальна відповідь на COVID-19 здатна призвести до збільшення фіброзу міокарда, що своєю чергою може погіршити ремоделювання серця.

У грудні 2021 року було оприлюднено консенсусний документ Робочої групи Європейського товариства кардіологів (ESC) із коронарної патофізіології та мікроциркуляції, Робочої групи ESC із тромбозу й Асоціації гострої серцево-судинної допомоги (ACVC) у співпраці з Європейською асоціацією серцевого ритму (EHRA) «Серцево-судинні захворювання та COVID-19» (Cenko E. et al., 2021), у яких підбиваються підсумки поточних даних про серцево-судинні ураження та постгострі наслідки COVID-19. Оскільки пандемія триває та з'являються нові штами вірусу SARS-CoV-2, лікарям-практикам потрібно розширювати знання про основні механізми патофізіології захворювання та його ускладнень. А визначення нових біомаркерів серцево-судинних ускладнень і розроблення ефективних методів лікування COVID-19 мають вирішальне значення.

АПФ-2 та серцево-судинні прояви

SARS-CoV-2 є одноланцюговим вірусом РНК (Zhou P. et al., 2020). Структурний спайковий білок зовнішньої мембрани (S-білок) вірусу має високу афінність і зв'язується з рецептором АПФ-2. Після зв'язування S-білок розщеплюється й таким чином активується для злиття мембрани трансмембранною протеазою серину-2 (TMPRSS2) у процесі, що відомий як праймування S-білка (Guzik T.J. et al., 2020; Hoffmann et al., 2020; Kreutz R. et al., 2020). Отже, SARS-CoV-2 потребує співекспресії АПФ-2 і TMPRSS2. Інтерналізація спайкового білка /

АПФ-2 сприяє зниженню регуляції АПФ-2 на мембрані та зменшенню його поверхневої експресії (Kreutz R. et al., 2020).

АПФ-2 є головним регулятором ренін-ангіотензинової системи (РАС). Активність РАС залежить від балансу між осями АПФ / ангіотензин (Ang) II / Ang I й АПФ-2 / Ang 1-7 / Mas. АПФ перетворює Ang I на активний судинозвужувальний Ang II, дія котрого опосередковується рецепторами AT₁ й Ang II типу 2 (AT₂). Активізація осі рецептора АПФ / Ang II / AT₁ призводить до шкідливих ефектів, включаючи вазоконстрикцію, запалення, фіброз, клітинний ріст і міграцію, а також затримку рідини. АПФ-2 є основним ферментом, що утворює Ang 1-7, а пов'язаний із G-білком Mas є функціональним рецептором Ang 1-7 (Tipnis S.R. et al., 2000). Ang 1-7 і зв'язування з Mas забезпечують декілька сприятливих ефектів, як-от вазодилатація, пригнічення росту клітин, антитромботична й антиаритмогенна дії (Ferrario C.M. et al., 2010) (рис.).

Отже, враховуючи те, що АПФ-2 широко експресується в ендотеліальних клітинах, кардіофібробластах, кардіоміоцитах, епітеліальних клітинах легень, судинах легень, нирках, жировій тканині, печінці, кишечнику та центральній нервовій системі, втрата функції АПФ-2 після зв'язування S-білка й ADAM17-опосередковане виділення разом із цитокіновим штормом, імовірно, асоційовані з дисфункцією багатьох органів, у тому числі з розвитком серцево-судинних ускладнень COVID-19.

Основні кардіометаболічні чинники ризику, пов'язані з гіршим результатом у разі COVID-19

Результати кількох звітів демонструють, що наявні ССЗ та кардіометаболічні чинники ризику, як-от артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння та/або куріння, є основними чинниками ризику тяжкого перебігу та смертності від COVID-19 (Mechanick J.I. et al., 2020; Docherty A.B. et al., 2020; Petrilli C.M. et al., 2019; O'Hearn M. et al., 2021). У нещодавньому порівняльному аналізі за участю понад 900 тис. пацієнтів зі США майже 30% госпіталізацій із приводу COVID-19 були пов'язані з ожирінням, 26% – з артеріальною гіпертензією, 21% – із цукровим діабетом і 12% – із серцевою недостатністю (СН). За результатами дослідження, зниження кардіометаболічних чинників ризику на 10% потенційно може запобігти 11% госпіталізацій унаслідок COVID-19 (O'Hearn M. et al., 2021). Тому обізнаність пацієнтів про профілактичні заходи покращує стан серцево-судинної системи загалом і може зменшити ризик тяжкого перебігу COVID-19.

Ураження міокарда

Останні звіти вказують на те, що ураження міокарда, яке проявляється підвищеним рівнем циркуляції серцевого тропоніну cTn, появою електрокардіографічних або візуальних ознак, часто трапляється серед пацієнтів із COVID-19.

Точну частоту ураження міокарда в пацієнтів із COVID-19 важко встановити через відмінності в трактуванні порогових значень cTn, досліджуваних групах населення та клінічних станах. Пошкодження міокарда спостерігалось в 7-40% пацієнтів із COVID-19 залежно від географічних регіонів, із більшою поширеністю в осіб, які потребують інтенсивної терапії (Huang C. et al., 2020; Shi S. et al., 2020; Arentz M. et al., 2020; Ruan Q. et al., 2020; Lala A. et al., 2020; Giustino G. et al., 2020; Wei J.F. et al., 2020). Смертність становить приблизно 22% у пацієнтів із cTn вище верхньої контрольної межі та 61,5% серед тих, у кого рівень cTn у >10 разів перевищує таку (Shi S. et al., 2020; Lala A. et al., 2020; Giustino G. et al., 2020; Metkus T.S. et al., 2021).

Механізми підвищення рівня тропоніну при COVID-19, імовірно, мають багатофакторний характер, включаючи кардіоміопатію, пов'язану із сепсисом, спричиненим системним гіперзапальним станом, коронарним тромбозом і розривом бляшки, мікросудинним ураженням унаслідок синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ) крові та тромбозу, гіпоксією й гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), прямою вірусною кардіотоксичністю (Sandoval Y. et al., 2020; Atri D. et al., 2020).

Тромбоемболія у хворих на COVID-19

Порушення зсідання крові, що призводять до артеріальної й особливо венозної тромбоемболії (ВТЕ), є визнаними ознаками тяжкої COVID-19. Найчастішими проявами цього патологічного процесу є тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії та ДВЗ-синдром. Запалення, активація ендотелію, підвищена реактивність тромбоцитів, нетоз, порушення регуляції факторів зсідання та стаз спричиняють як артеріальний, так і венозний тромбоз (Tung M.L. et al., 2021).

Хоча всі госпіталізовані пацієнти мають ризик розвитку ВТЕ, особи з ГРДС, тяжким сепсисом та/або ті, що перебувають у відділенні інтенсивної терапії,

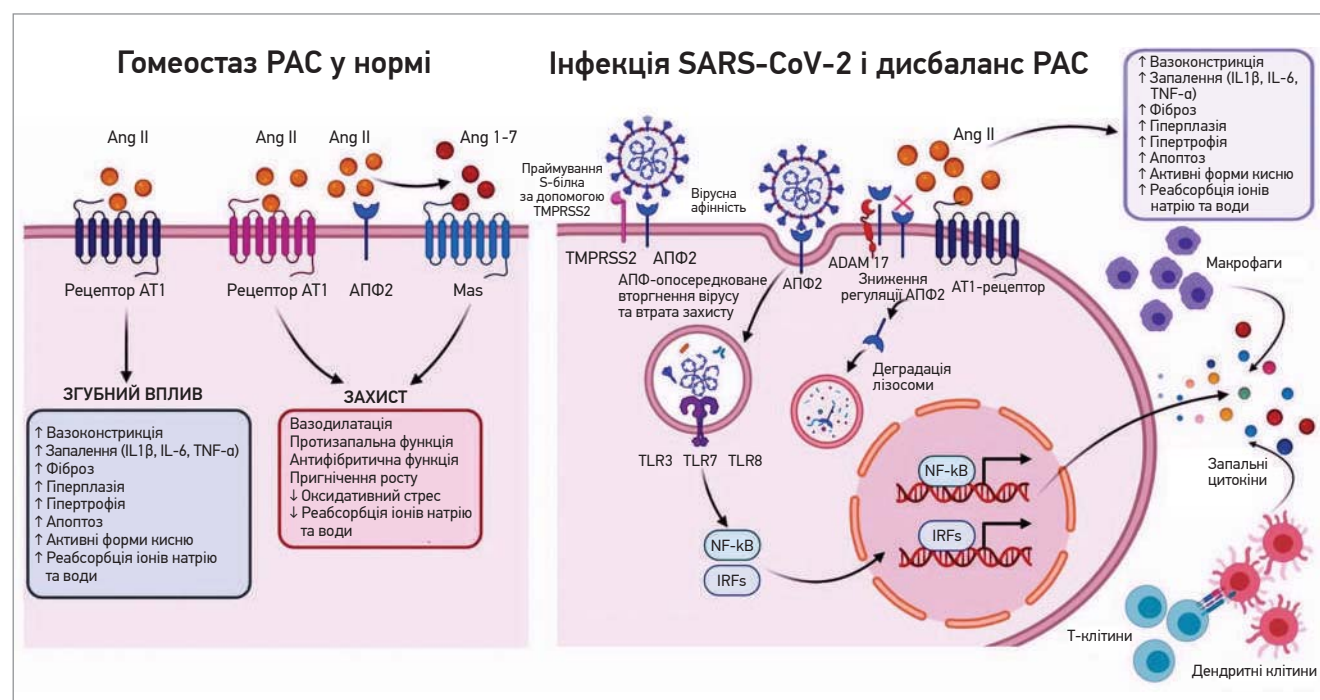


Рис. Роль взаємодії Ang II, АПФ-2 та SARS-CoV-2 у патогенезі COVID-19, втрата запальної відповіді та серцево-судинного захисту

Примітка: IL – інтерлейкін; TNF-α – фактор некрозу пухлини-α.

Продовження на стор. 52.

Серцево-судинні захворювання та COVID-19:
додаткові терапевтичні можливості

Продовження. Початок на стор. 51.

мають набагато більший ризик через множинні чинники, специфічні для пацієнтів обох груп, як-от вік, ожиріння, сепсис, гіпоксія, супутні респіраторні або серцево-судинні захворювання та чинники, пов'язані з реанімацією (сedaція, іммобілізація, застосування вазопресорів, центральні венозні катетери). Коагулопатія пов'язана з тяжчим перебігом захворювання та несприятливим прогнозом, при цьому ДВЗ-синдром зареєстровано в 71% пацієнтів із COVID-19, які померли, порівняно з лише 0,6% тих, хто вижив (Tang N. et al., 2021).

Згідно з останніми метааналізами, загальна частка випадків ВТЕ, пов'язаної з COVID-19, у госпіталізованих пацієнтів становить від 15 до 21%. Цей показник є в 4 рази вищим у пацієнтів у критичному стані, які госпіталізовані до відділень реанімації, порівняно з іншими хворими на COVID-19 (23-31% проти 7-9%) (Jiménez D. et al., 2019; Malas M.B. et al., 2020; Tan B.K. et al., 2021). Слід зазначити, що справжня частота ВТЕ може бути недооцінена, оскільки її нерідко важко виявити в пацієнтів із відділень реанімації. Крім того, тромбоемболія легеневої артерії може бути недостатньо діагностованою, оскільки погіршення дихання є основною ознакою супутнього ГРДС.

Аритмії

Аритмії є частим ускладненням у пацієнтів із COVID-19. Раннє виникнення порушень ритму в госпіталізованих пацієнтів коливається в межах 8-17% і 44-60% за реанімації та смертельних випадків відповідно (Du Y. et al., 2020; Wang D. et al., 2020; Goyal P. et al., 2020; Wetterslev M. et al., 2021; Parwani A.S. et al., 2021). Згідно з результатами нещодавнього міжнародного великого опитування понад 4500 пацієнтів, аритмії виникали у 18% випадків, при цьому фібриляція/тріпотіння передсердь є найпоширенішим розладом у разі COVID-19 (Coromilas E.J. et al., 2021). Фібриляція/тріпотіння передсердь, блокада лівої ніжки пучка Гіса, електрокардіографічні ознаки, що вказують на гостре перевантаження тиском правого шлуночка (наприклад, блокаду правої ніжки пучка Гіса), передчасні скорочення шлуночків, а також відхилення сегмента ST асоціюються з підвищенням рівня cTn і смертністю в пацієнтів із COVID-19 (Lanza G.A. et al., 2021). Небезпечні для життя аритмії (шлуночкова тахікардія / фібриляція шлуночків) можуть виникати в 4-6% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 і частіше трапляються в пацієнтів із підвищеним рівнем cTn (Guo T. et al., 2020; Coromilas E.J. et al., 2021), тому діагностика уражень міокарда завжди має супроводжуватися одночасним моніторингом ритму.

Хоча точна природа цих аритмій наразі нез'ясована, відомо кілька механізмів, унаслідок яких аритмії можуть виникати при COVID-19.

П'ять патофізіологічних станів відповідають клінічному перебігу коронавірусної інфекції та можуть спричиняти аритмію:

1. Наявні проаритмічні стани (структурні захворювання серця, порушення іонних каналів) (Kytomaa S. et al., 2019).

2. Прямі кардіотропні ефекти вірусу SARS-CoV-2 або гіперзапальна реакція, котру він зумовлює. Такі цитокіни, як IL-2, IL-6 та IL-8, а також TNF- α , можуть призводити до порушення серцевого ритму (Guo Y. et al., 2012; Henry B.M. et al., 2020). Цитокіни можуть спричиняти розвиток синдрому подовженого інтервалу QT, впливаючи на функцію іонних каналів K⁺ і Ca²⁺ у кардіоміocyтах (Lazzerini P.E. et al., 2020). Окрім того, тахікардія, пов'язана із запаленням, що виникає внаслідок посилення симпатичної активації β -адренергічних рецепторів (Tracey K.J.,

2002) або безпосередньої активації клітин синусового вузла цитокінами (Takayama K. et al., 2005), може призвести до небезпечних для життя аритмій, особливо в пацієнтів із ССЗ.

3. Серцево-респіраторна нестабільність, що потребує невідкладної допомоги та вентиляції з позитивним тиском (Varma N. et al., 2020; Boriani G. 2019). Аритмії можуть свідчити про погіршення загального стану пацієнта. Порушення електролітного балансу через швидке погіршення функції нирок можуть діяти як потенційні тригери, тому їх слід ретельно контролювати.

4. Медикаментозна терапія препаратами, що подовжують інтервал QT. Кілька досліджуваних методів лікування COVID-19, як-от застосування гідроксихлорохіну й азитроміцину, можуть спричинити подовження інтервалу QT, що завершується torsades de pointes (Rosenberg E.S. et al., 2020). Обґрунтованим є проведення базової електрокардіографії (ЕКГ), якщо пацієнти отримують антиаритмічну або психотропну терапію. Що ще важливіше: призначення ліків, які подовжують інтервал QT, слід переглянути, якщо QTc >500 мс або QTc збільшується на ≥ 60 мс (ESC, 2020).

5. Нарешті, залишкова дисфункція міокарда та ризик аритмії після COVID-19 з ураженням серця. Пацієнти зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, стійкими змінами на ЕКГ або MPT-ознаками кардіофіброзу можуть претендувати на довгострокове спостереження щодо потенційних аритмічних ускладнень після COVID-19 (Ali-Ahmed F. et al., 2020).

Нутриціологічна підтримка для зменшення
постковідних кардіометаболічних ризиків

У контексті вищенаведеного та з огляду на наявні сьогодні терапевтичні стратегії щодо лікування COVID-19 видаються вельми недооціненими природні засоби, як-от мікроелементи, коензим Q₁₀, що здатні позитивно впливати на підтримку кардіоваскулярної системи та запобігання серцево-судинним ускладненням COVID-19.

Зокрема, калій (K⁺) – 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, потрібного для скорочення скелетних і серцевого м'язів, бере участь у передачі нервових імпульсів, а також у нервовій регуляції серцевих скорочень (Дудар І.О., 2018).

Дані епідеміологічних і клінічних досліджень продемонстрували роль низького вмісту калію в організмі людини в патогенезі есенціальної гіпертензії (Krishna G.G., Kapoor S.C., 1991). Натомість високе його споживання асоціюється з антигіпертензивною дією, що зумовлено збільшенням натрійурезу, прямим вазодилатувальним ефектом, зниженням серцево-судинної реактивності на норадреналін і Ang II (Newberry S.J. et al., 2018).

Кардіопротекторну роль K⁺ було доведено в дослідженні United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk за участю 433 пацієнтів. Було продемонстровано, що низький рівень калію асоціюється зі збільшенням частоти випадків раптової смерті у хворих на СН.

У багатьох фізіологічних процесах калій діє синергічно з магнієм (Mg); дефіцит останнього часто супроводжується дефіцитом калію. У новому Фремінгемському випробуванні (Taylor Pickering R. et al., 2021) досліджували співвідношення «доза – відповідь» натрію

(Na), K, Mg та Ca з ризиком розвитку ССЗ, а також комбіновану дію цих мінералів. У дослідженні взяли участь 2362 особи обох статей 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 незначущим серцево-судинним ризиком. Натомість споживання калію ≥ 3000 (проти <2500) мг/добу було пов'язано з 25% зменшенням кардіоваскулярного ризику, тоді як споживання Mg ≥ 320 (проти <240) мг/добу забезпечило зменшення ризику розвитку ССЗ на 34%. Ці результати підкреслюють важливість K та Mg для здоров'я серцево-судинної системи.

У серці Mg відіграє ключову роль щодо модуляції збудження нейронів, внутрішньосерцевої провідності та скорочення міокарда шляхом регулювання низки іонних транспортерів, у тому числі калієвих і кальцієвих каналів, а також у регуляції судинного тонусу, атерогенезу та тромбозу, кальцифікації судин, проліферації клітин непосмугованої мускулатури ендотелію й судин. Отже, Mg потенційно має суттєвий вплив на патогенез ССЗ. Дані спостережень продемонстрували зв'язок між низькими концентраціями Mg у сироватці крові та розвитком атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, аритміями, СН (Tangvoraphonkchai K., Davenport A., 2018).

Важливо, що дефіцит Mg спричиняє зменшення активності Na-K-АТФази, що зумовлює підвищення концентрацій Na та K у клітинах, а також зниження рівнів Mg та K у серці (DiNicolantonio J.J. et al., 2018). Унаслідок таких змін підвищується схильність коронарних артерій до спазму, що може призводити до розвитку інфаркту міокарда й аритмій (Kubena K.S. et al., 1990).

У цьому контексті доцільно звернути увагу на коензим Q₁₀ – природний антиоксидант, який продукується в організмі людини та відіграє фундаментальну роль у виробленні клітинної енергії. Результати клінічного дослідження Y. Rabanal-Ruiz і співавт. (2021) свідчать, що на тлі застосування коензиму Q₁₀ достовірно знижуються оксидативний стрес, рівень летальності від серцево-судинних причин, покращується клінічний результат у пацієнтів після аортокоронарного шунтування, зменшуються жорсткість судин та ендотеліальна дисфункція, підвищується рівень NO.

Ці результати не поодинокі. Зокрема, в метааналізі 5 рандомізованих контрольованих досліджень L. Gao та співавт. (2012) на тлі прийому коензиму Q₁₀ відзначалося значне поліпшення ендотеліальної функції, яка вимірювалася за допомогою потік-опосередкованого розширення периферичних артерій.

У 2014 р. S.A. Mortensen і співавт. у рандомізованому контрольованому багатоцентровому дослідженні, до якого залучили 420 хворих на СН, дослідили вплив коензиму Q₁₀ на прогресування та перебіг цього ССЗ. Установлено, що коензим Q₁₀ у дозі 100 мг перорально 3 р/день (у разі додавання до стандартної терапії) був безпечним, усував симптоми СН, а також знижував частоту основних серцево-судинних подій.

Окрім того, в метааналізі 14 рандомізованих контрольованих досліджень (n=2149) встановлено, що учасники, які приймали коензим Q₁₀, демонстрували вищу здатність переносити фізичне навантаження та мали нижчу смертність, аніж ті, хто приймав плацебо (Lie L. et al., 2017).

Сьогодні в Україні доступний унікальний засіб Корамат® (фармацевтична компанія «Асіно»). Це вітамінно-мінеральний комплекс, до складу якого входять: хлорид калію, карбонат магнію, коензим Q₁₀, вітамін Е, екстракт софори японської (джерело вітаміну Р). Корамат® може бути рекомендовано як дієтичну добавку до раціону харчування з метою первинної профілактики ССЗ, зокрема в постковідний період.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

COVID-19 може спричинити утворення самоатакувальних антитіл

За даними дослідників Медичного центру Седарс-Сінай, що в Лос-Анджелесі (США), зараження коронавірусом SARS-CoV-2 може спричинити імунну відповідь протягом тривалого часу після початкової інфекції та одужання – навіть у людей, які мали слабкі симптоми (або вони взагалі були відсутні). Висновки опубліковані в Journal of Translational Medicine.

Дослідники виявили, що люди, котрі раніше інфікувалися SARS-CoV-2, мають широкий спектр автоантитіл (антитіл, які з часом можуть атакувати власні органи і тканини) впродовж 6 міс після повного одужання. Вченим відомо, що тяжкі випадки COVID-19 можуть напружувати імунну систему настільки, що виробляються автоантитіла, але це дослідження є першим, де повідомляється не тільки про наявність підвищених рівнів автоантитіл після легкої або безсимптомної інфекції, але й про їхню персистенцію протягом тривалого часу. «Ці висновки допомагають пояснити, що робить COVID-19 особливо унікальною хворобою. Такі закономірності імунної дисрегуляції можуть лежати в основі різних типів стійких симптомів, котрі ми спостерігаємо в людей, в яких розвивається стан, відомий зараз як тривалий COVID-19», – пояснила Юстіна Ферт-Бобер, наукова співробітниця відділу кардіології Інституту серця Смідта (який входить до складу Медичного центру Седарс-Сінай) та одна із головних авторів дослідження.

Для проведення досліді вчені відібрали 177 осіб із підтвердженими доказами попередньої інфекції SARS-CoV-2. Вони порівняли зразки крові цих осіб зі зразками, взятими у здорових людей до пандемії. Усі учасники дослідження із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 мали підвищений рівень автоантитіл. Деякі автоантитіла також були виявлені в осіб із захворюваннями, при яких імунна система атакує власні здорові клітини, наприклад, системний червоний вовчак та ревматоїдний артрит. Окрім того, деякі автоантитіла були пов'язані з автоімунними захворюваннями, які зазвичай уражають жінок частіше, ніж чоловіків. Однак у цьому дослідженні чоловіки мали більшу кількість підвищених автоантитіл, ніж жінки.

«З одного боку, цей висновок є парадоксальним, враховуючи те, що автоімунні захворювання зазвичай частіше зустрічаються у жінок. З іншого

боку, це також є певною мірою очікуваним, оскільки чоловіки більш уразливі до найтяжчих форм COVID-19», – зазначила Юстіна Ферт-Бобер.

Дослідницька група зацікавлена в розширенні дослідження, щоб знайти типи автоантитіл, які можуть бути присутніми та зберігатися в людей із тривалими симптомами COVID-19. Оскільки цей експеримент проводився за участю людей, інфікованих до появи вакцин, дослідники водночас перевіряють, чи генеруються автоантитіла подібним чином у людей із проривними інфекціями.

Джерело: <https://www.worldpharmanews.com/research/5903-covid-19-can-trigger-self-attacking-antibodies>

Комп'ютерна модель на базі штучного інтелекту прогнозує прогресування захворювання під час старіння

Використовуючи штучний інтелект, команда дослідників Університету штату Нью-Йорк у Баффало (США) розробила нову систему, яка моделює прогресування хронічних захворювань за мірою старіння пацієнтів.

«Існує незадоволена потреба в масштабованих підходах, котрі можуть забезпечити рекомендації щодо фармацевтичної допомоги протягом усього життя за наявності старіння та хронічних супутніх захворювань, – повідомляє доктор Муралі Раманатан, провідний автор дослідження, професор фармацевтичних наук. – Цю прогалину в знаннях потенційно може бути подолано інноваційним моделюванням прогресування захворювання».

Комп'ютерна модель оцінює метаболічні та серцево-судинні біомаркери для розрахунку стану здоров'я та ризику захворювання протягом усього життя пацієнта. Вчені дослідили сім метаболічних біомаркерів: індекс маси тіла, співвідношення об'ємів талії та стегон, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, тригліцериди, глюкозу та глікований гемоглобін. Серцево-судинні біомаркери, що досліджуються, включають систолічний та діастолічний артеріальний тиск, частоту пульсу та гомоцистеїн.

Під час аналізу зміни метаболічних і серцево-судинних біомаркерів модель «дізнається», як старіння впливає на ці вимірювання. Завдяки машинному навчанню система використовує пам'ять попередніх рівнів біомаркерів для прогнозування майбутніх вимірювань, які в кінцевому підсумку демонструють, як метаболічні та серцево-судинні захворювання прогресують із часом.

Це моделювання здатне полегшити оцінку тривалої хронічної медикamentозної терапії та допомогти клініцистам контролювати реакцію на лікування при таких станах, як цукровий діабет, високий рівень холестерину, високий артеріальний тиск тощо.

Джерело: <https://www.sciencedaily.com/releases/2021/12/211207152628.htm>

Спеціальний затискач для пальця допоможе виміряти артеріальний тиск та інші життєво важливі показники

Дослідники з Університету Міссурі (США) налаштовують комерційний пристрій із затискачами для пальців, щоб забезпечити швидкий неінвазивний спосіб вимірювання та постійний моніторинг артеріального тиску. Пристрій також може одночасно вимірювати чотири додаткові життєво важливі показники – частоту серцевих скорочень, насичення крові киснем, температуру тіла та частоту дихання.

Раннє випробування пристрою із 26 учасниками дослідження забезпечило точність вимірювання приблизно на 90% для систолічного артеріального тиску і на 63% – для діастолічного артеріального тиску.

Пристрій може зафіксувати кров'яний тиск протягом п'яти секунд за допомогою двох оптичних датчиків, розміщених на кінчику пальця, які вимірюють кількість світла, відбитого від кровоносних судин під поверхнею шкіри (цей процес називається фотоплетизмографією).

Зараз дослідники працюють над розробкою пристрою для домашнього використання; їхня довгострокова мета передбачає потенційні клінічні та комерційні застосування. Зокрема, клінічне застосування може допомогти полегшити деякі навантаження для медичних сестер, які мають справу з декількома пристроями для моніторингу життєво важливих показників пацієнта.

Вчені також працюють над тим, щоб залучити пристрій до збору даних для майбутніх досліджень, розробляючи прогнозні обчислювальні моделі для ідентифікації життєво важливих ознак, які можуть слугувати індикаторами багатьох захворювань людини, в т. ч. COVID-19 та грип.

Джерело: <https://www.sciencedaily.com/releases/2022/01/220104123559.htm>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу **Health-ua.com**

<https://health-ua.com>

ТРАУМЕЛЬ С / ЛІМФОМІОЗОТ Н
Лікарські засоби

НОРМАЛІЗАЦІЯ ПОРУШЕНИХ ФУНКЦІЙ

Дія

- Протизапальна^{1,2}
- Антиексудативна^{1,2}
- Дезінтоксикаційна²
- Аналгетична¹

Показання

- Запальні та дистрофічні процеси різної локалізації (переважно у лімфатичних судинах і вузлах)²
- Захворювання ЛОР-органів у дітей^{1*}

ЛІМФОМІОЗОТ Н
для внутрішнього застосування
внутрішньовенна ін'єкція
Розчин для ін'єкцій

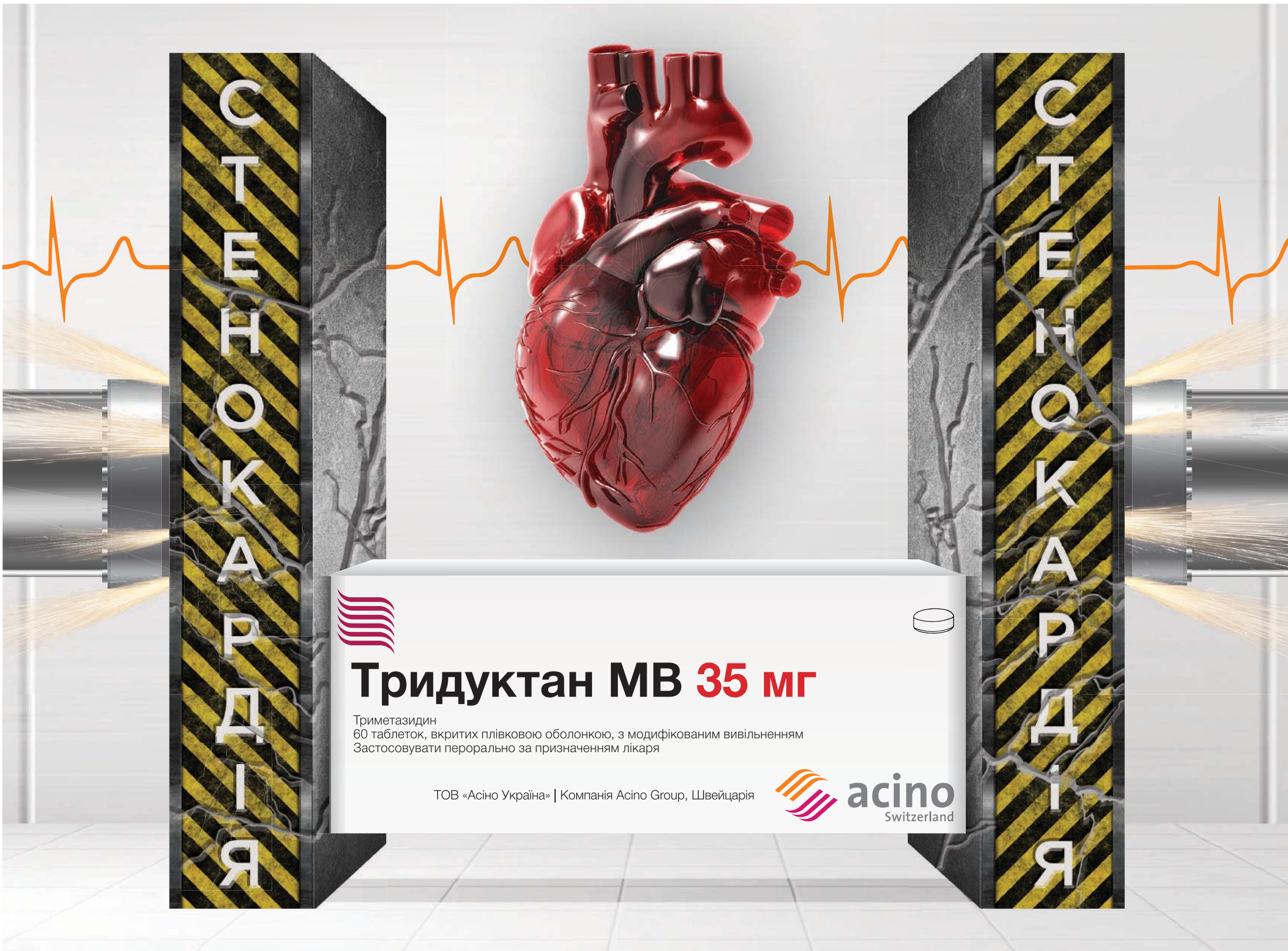
ТРАУМЕЛЬ С
для внутрішнього застосування
внутрішньовенна, внутрішньом'язова, внутрішньочеревна, внутрішньопупкова ін'єкції
Розчин для ін'єкцій

1 – Траумель С 2 – Лимфомиозот Н
*Волосовець О.П.; Кривоносов С.П.; Корнійчук О.В.; Лельчук Е.Г.; Піщора Н.С. / Застосування препарату Траумель С на практиці сучасної неонатології та педіатрії // Методичні рекомендації МОЗ України / Національний університет ім. А. А. Богомольця. — Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2005. — 29 с.
Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарські засоби та перелік побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.
Траумель С, розчин для ін'єкцій. Р.П. UA/5934/03/01 від 29.11.2017. Склад. Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D2, Arnica montana D2, Atropa bella-donna D2, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D1, Hepar sulfuris D6, Hypericum perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemannii D6, Symphytum officinale D6, допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: в дуже рідкісних випадках в осіб з підвищеною чутливістю до рослин родини складноцвітих, можуть спостерігатися реакції гіперчутливості.
Лімфомиозот Н, розчин для ін'єкцій. Р.П. UA/2054/01/01 від 17.10.2019. Склад. Діючі речовини: Araneus diadematus D6, Calcium phosphoricum D12, Equisetum hiemale D4, Ferrum jodatum D12, Fumaria officinalis D4, Gentiana lutea D5, Geranium robertianum D4, Levothyroxinum D12, Myosotis arvensis D3, Nasturtium officinale D4, Natrium sulfuricum D4, Pinus sylvestris D4, Scrophularia nodosa D3, Smilax D6, Teucrium scorodonia D3, Veronica officinalis D3, допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: у поодиноких випадках можуть виникати реакції гіперчутливості.
Виробник: Біологіше Хайльміттель Хель ГмбХ/Biologische Heilmittel Heel GmbH (Німеччина). Модел затверджено замовником 15.12.2021 року

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 блистерах у пацці. 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-кетואцил-КоА-тіолазу (3-KAT), 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 АСІНО (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. UA-TRID-IMI-072020-032

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



Цефподоксим проксетил у дорослих пацієнтів: особливості, переваги, позиції в клінічних протоколах

Цефподоксим проксетил – напівсинтетичний цефалоспорин широкого спектра дії, розроблений японською компанією Sankyo Co. Ltd. Це один із перших цефалоспоринів III покоління в пероральній формі, що став зручною та ефективною альтернативою ін'єкційному цефтріаксону, загалом добре переноситься і демонструє високий терапевтичний потенціал у пацієнтів з різними поширеними інфекціями. Цефподоксим найбільше використовується для лікування інфекцій дихальних і сечовивідних шляхів, проте його корисність також була продемонстрована при лікуванні інфекцій шкіри, гострого середнього отиту, фарингіту, тонзиліту та захворювань, що передаються статевим шляхом [1].

Особливості молекули та спектр протимікробної дії

Цефподоксим проксетил – це проліки, тобто неактивна субстанція, що потребує активації *in vivo*. Після перорального прийому і всмоктування молекула деацетилюється за участі естераз стінки шлунково-кишкового тракту до активного метаболіту – цефподоксиму. Цефподоксим, як і інші β-лактамі антибіотики, чинить інгібувальний ефект, перешкоджаючи біосинтезу клітинної стінки. Подібно до нових цефалоспоринів, цефподоксим містить в молекулі імінометоксиамінотіазолільну групу, що визначає підвищену бактерицидну активність і стійкість до дії β-лактамаз. Завдяки цим властивостям цефподоксим зберігає високі показники активності проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, стійких до інших антибіотиків, зокрема інших цефалоспоринів [1-3].

Антимікробний спектр

Щодо основних збудників респіраторних інфекцій, за даними досліджень *in vitro* мінімальна інгібіторна концентрація (MIC₉₀) цефподоксиму для 90% досліджуваних штамів *H. influenzae* і *M. catarrhalis* становила ≤1 мг/л; включно зі штамми, що продукують β-лактамазу. За цим показником активність цефподоксиму подібна до такої цефіксиму, але вища, ніж у цефуроксиму, цефаклору й цефалексину. Цефподоксим активніший проти *H. influenzae*, включно зі штамми, що продукують β-лактамази, ніж амоксицилін/клавуланова кислота, хоча ці препарати чинять подібну дію проти *M. catarrhalis* [2].

Цефподоксим високоактивний проти *Streptococcus pyogenes* і чутливих до пеніциліну штамів *Streptococcus pneumoniae* (MIC₉₀ ≤0,06 мг/л). Крім того, стійкі до пеніциліну штами *S. pneumoniae* помірно чутливі до цефподоксиму, але стійкі до цефіксиму та цефаклору. Активність цефподоксиму щодо цих стрептококів подібна до активності цефуроксиму та амоксициліну з клавулановою кислотою або без неї, але вища, ніж у цефіксиму чи цефаклору [1, 2].

Інгібіторна активність цефподоксиму проти низки анаеробних патогенів дихальних шляхів, включно з *Prevotella*, *Peptostreptococcus* і *Fusobacterium spp.*, подібна до активності цефаклору, цефуроксиму та амоксициліну [2].

Цефподоксим особливо активний проти *Neisseria spp.*, включно з *N. gonorrhoeae* (MIC₉₀ ≤0,06 мг/л). Більшість тестованих штамів *Enterobacteriaceae*, в тому числі *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella (pneumoniae та oxytoca)* та *Providencia (rettingeri та stuartii)*, чутливі до цефподоксиму (MIC₉₀ <2 мг/л). Загалом, цефподоксим проявляє вищу інгібіторну активність щодо *Enterobacteriaceae* порівняно з цефаклором, цефалексином та цефуроксимом [2].

Більшість чутливих до пеніциліну та метициліну штамів *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus* помірно чутливі до цефподоксиму (MIC₉₀ ≤3 мг/л). Проти стафілококів цефподоксим є набагато активнішим, ніж цефіксим [2].

Цефподоксим в експертних настановах

Гострий тонзиліт / фарингіт

Ключові бактеріальні збудники: домінує *S. pyogenes* (β-гемолітичний стрептокок групи А); рідше виявляють *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*.

Антибактеріальна терапія: призначають пацієнтам з високим ризиком бактеріальної інфекції (сумарна оцінка за шкалою Centor ≥3 бали) або з I-II ступенем тяжкості тонзиліту.

Цефподоксим проксетил: відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД)

«Тонзиліт» (наказ МОЗ України від 06.04.2021 № 639) цефподоксим проксетил є препаратом другої лінії [4]. У німецьких настановах пероральні цефалоспорини рекомендовані пацієнтам з алергією на пеніциліни, а також у випадках, коли потрібна надійніша ерадикація β-гемолітичного стрептокока [5].

Дозування: 100 мг 2 рази на добу перорально.

Гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС)

Ключові збудники: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*; рідше – *M. catarrhalis*, *S. aureus*.

Антибактеріальна терапія: призначають емпірично пацієнтам, які відповідають критеріям ГБРС, або тим, які мають тяжкий перебіг гострого риносинуситу, особливо за наявності високої температури тіла або сильного (одностороннього) болю в ділянці обличчя.

Цефподоксим проксетил: згідно з УКПМД «Гострий риносинусит» (наказ МОЗ України від 11 лютого 2016 року № 85), який базується на консенсусі європейських експертних товариств EPOS, цефалоспорини III покоління є препаратами другої лінії [6]. Товариство інфекційних захворювань Америки (IDSA) рекомендує цефподоксим проксетил в комбінації з кліндаміцином пацієнтам з гіперчутливістю (крім 1 типу) до β-лактамінів [7]. Американська академія сімейних лікарів (AAFP) вважає за доцільне призначати таким хворим цефподоксим проксетил у монотерапії [8]. У настановах SAHP (США) цефподоксим проксетил визначений як препарат для стартової терапії в дорослих із легким ГБРС, які не отримували антибіотики в попередні 4-6 тиж [9].

Дозування: 200 мг 2 рази на добу перорально. Також цефподоксиму проксетил застосовують в разі невдачі високодозової терапії амоксициліном або амоксициліном/клавуланатом.

Тривалість лікування: визначають індивідуально залежно від тяжкості захворювання. За гострого максиллярного синуситу ефективним є застосування препарату протягом 5 днів.

Гострий бронхіт, загострення хронічного бронхіту

Ключові збудники: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *B. pertussis*.

Антибактеріальна терапія: у випадку гострого бронхіту антибіотики призначають в разі ідентифікації бактеріального патогена або високого ризику бактеріальної інфекції на підставі рівня прокальцитоніну. Під час загострень хронічного бронхіту антибактеріальна терапія застосовується за наявності ознак гнійного процесу, після невдачі лікування без включення антибіотиків, а також у пацієнтів із тяжким загостренням.

Цефподоксиму проксетил: вибір цефподоксиму проксетилу як емпіричного лікування гострого і загострень хронічного бронхіту є виправданим, оскільки препарат демонструє потужну інгібіторну активність проти найпоширеніших респіраторних патогенів *M. catarrhalis* та *H. influenzae*, включаючи штами, що продукують бета-лактамази [2]. Крім того, цефподоксим має високу активність щодо пеніцилінчутливих *S. pneumoniae*. Пероральний режим цефподоксиму проксетилу є ефективною альтернативою ін'єкціям цефтріаксону для лікування пацієнтів з асоційованими факторами ризику, включаючи дихальну недостатність та серцево-судинні захворювання [2].

Дозування: 200 мг 2 рази на добу.

Гострий середній отит (ГСО)

Ключові бактеріальні збудники: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. На практиці виділення збудника не має значення для тактики ведення хворих.

Антибактеріальна терапія: наказом МОЗ України від 9.04.2021 р. № 688 затверджено новий Уніфікований

Клінічна та мікробіологічна ефективність цефподоксиму проксетилу в дорослих пацієнтів у клінічних дослідженнях [17-24]

ФАРИНГІТ

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 95%

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 92%

ГОСТРИЙ БАКТЕРІАЛЬНИЙ СИНУСИТ

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 91%

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 92%

БРОНХІТ (загострення)

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 96%

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 92%

ГОСТРИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 96%

ПНЕВМОНІЯ (негоспітальна)

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 96%

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 92%

ПІЄЛОНЕФРИТ (неускладнений)

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 94%

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 94%

ХРОНІЧНИЙ ПРОСТАТИТ

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 93%

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 97%

ІНФЕКЦІЇ ШКІРИ І М'ЯКИХ ТКАНИН

МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 98%

клінічний протокол «Гострий середній отит» [10]. Згідно протоколу, висока частота самоодужання при ГСО дає змогу застосовувати тактику уважного спостереження, зокрема при однобічному ГСО без отореї. Якщо ж прийнято рішення призначити антибактеріальну терапію (при отореї або тяжких симптомах), виділяють лікування I та II ряду. У пацієнтів, яким призначається перша антибактеріальна терапія, цефподоксим посів позицію альтернативного антибіотика першого ряду для пацієнтів з алергією на пеніциліни. Цефподоксим проксетил також можна застосувати для повторного лікування після невдачі першої антибактеріальної терапії.

Дозування: 200 мг 2 рази на добу.

Негоспітальна пневмонія (НП)

Ключові бактеріальні збудники: у пацієнтів з НП легкого перебігу, які не потребують госпіталізації, при посіві мокротиння найчастіше виявляють *S. pneumoniae*. У 5-10% випадків збудником НП є *H. influenzae*. Основними бактеріальними збудниками НП тяжкого перебігу, яка загрожує

[illegible]



О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Показник ВАУ як кількісний індикатор нейтралізуювальних антитіл у разі COVID-19 за міжнародним стандартом ВООЗ

Перший випадок коронавірусної хвороби (COVID-19), спричинений вірусом SARS-CoV-2, було зареєстровано в грудні 2019 р. (м. Ухань, Китай). У березні 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила про пандемію, яка триває досі [1]. Із 31 грудня 2019 р. по 20 грудня 2021 р. в 194 країнах було зареєстровано 275 298 531 підтверджений випадок захворювання та 5 373 552 випадки смерті, одужали 247 018 847 осіб [2].

Аналіз антитіл до SARS-CoV-2 залишається важливим у боротьбі з епідемією COVID-19 [3-5]. Від початку пандемії Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) видало дозволи на використання в надзвичайних ситуаціях для сотень серологічних наборів із метою лабораторного підтвердження діагнозу COVID-19 [6]. Дані Фонду інноваційної нової діагностики (FIND) свідчать про те, що станом на квітень 2021 р. існує не менш як 655 імунологічних наборів для визначення антитіл, які або комерційно доступні, або перебувають на стадії розробки. Нині тестування на антитіла може надати цінні дані щодо епідеміологічного нагледу й оцінки для визначення імунізаційного статусу населення [7, 8], діагностики підозрілих випадків у разі негативного тесту на РНК вірусу [9-11], підбору гіперімунної плазми для конвалесцентної плазматерапії [12, 13], розроблення терапевтичних антитіл [14, 15], визначення імунної відповіді та стійкості вакцин проти COVID-19 [16, 17].

Перші системи тестування на антитіла до вірусу SARS-CoV-2 було розроблено для того, щоб відрізнити людей із коронавірусною інфекцією від тих, хто ще не був інфікований новим вірусом [18]. Тому ці імуноаналізи зазвичай розроблялись як якісні, а не кількісні тести й виробники ставили перед собою мету досягнення максимально можливої специфічності та високої чутливості, для чого використовували різні антигени. Фактично можна виділити два типи аналізів: на основі нуклеокапсиду та шиповидного глікопротеїну коронавірусу (S-білок), який є основною мішенню для нейтралізації антитілами, служить для зв'язування з рецептором і злиття з клітинною мембраною при проникненні вірусу [19]. У більшості інфікованих людей антитіла, спрямовані проти SARS-CoV-2 на специфічні нуклеокапсидні антигени, рано індукуються через типову сильну імуногенність вірусного нуклеокапсиду. Крім того, дуже висока специфічність досягається за рахунок цільової модифікації антигену нуклеокапсиду таким чином, щоб не було перехресної реактивності навіть із близькими спорідненими вірусами. Проте властивості таких нуклеокапсидів на основі цих антитіл залишаються неясними й ці маркери інфекції навряд чи будуть функціонально значущими для забезпечення захисту або імунітету. З іншого боку, антитіла, які реагують з S-білком, діють інакше. Було показано, що S-зв'язувальні антитіла виконують функцію нейтралізуювальних антитіл. Отже, не дивно, що численні дослідження виявили хорошу кореляцію між зв'язуванням S-спайкових білків і нейтралізуювальними антитілами [20-22]. У контексті вакцин проти SARS-CoV-2 саме ці антитіла, що нейтралізують, мають першорядне значення.

Головна мета активної імунізації – отримати багато нейтралізуювальних антитіл, специфічних для SARS-CoV-2, які запобігають проникненню вірусу та системному поширенню захворювання. Деякі з методів для визначення нейтралізуювальної активності мають суттєві обмеження. Наприклад, аналізи із живими вірусами потребують 3-го рівня біобезпеки, а метод псевдотипування дуже трудомісткий і характеризується низькою пропускну здатністю [23-25]. Класичні тести на антитіла, які вимірюють реактивність антитіл у сироватці/плазмі з певними антигенами, можуть виконуватися дуже швидко та з високою продуктивністю. У зв'язку з цим дослідження антитіл проти S-спайкових білків відіграють важливу роль. Утім, ці тест-системи повинні могли

надійно визначати кількість антитіл, специфічних для SARS-CoV-2, рівні яких можна порівняти один з одним, і мати відмінну кореляцію з наявністю нейтралізуювальних антитіл. У компанії з вакцинації серед серологічних тестів важливу роль відіграли такі на антитіла проти рецептор-зв'язувального домену (RBD), субодиниці S1 та full spike (S). Однак результати досліджень сильно відрізняються в клінічних ситуаціях через відсутність контрольного матеріалу для стандартизації кількісних тестів у разі визначення нейтралізації SARS-CoV-2 [26]. Тому виникла потреба в розробленні відповідного кількісного стандарту.

Перший міжнародний стандарт ВООЗ для імуноглобуліну G проти SARS-CoV-2

У час вакцинації проти COVID-19 додається ще одна важлива роль серології SARS-CoV-2, а саме визначення специфічних антитіл після активної імунізації. Для цього було розроблено перший міжнародний стандарт ВООЗ для імуноглобуліну G проти SARS-CoV-2 (код NIBSC: 20/136) із метою гармонізації оцінки імунної відповіді після природної інфекції або вакцинації [27]. Це спростить стандартизацію серологічних методів SARS-CoV-2, дасть змогу порівнювати й узгоджувати дані наборів між лабораторіями, що своєю чергою допоможе визначити рівні антитіл, які потрібні для ефективності дії вакцин і терапевтичних засобів, а також покращити розуміння епідеміології

вірусів у рамках епідеміологічних та імунологічних досліджень. Розроблення міжнародного стандарту було організовано Національним інститутом біологічних стандартів і контролю (NIBSC) у співпраці з ВООЗ за сприяння Коаліції за інновації в забезпеченні готовності до епідемій (CEPI). Міжнародні стандарти визнані еталонними матеріалами вищого рівня для біологічних речовин, їм надано значення в міжнародних одиницях (МО). Вони використовуються для кількісної оцінки біологічної активності, що присутня в зразку, даючи змогу порівнювати аналізи з різних лабораторій і відображати порівнянні результати. Це дає можливість краще визначати як аналітичний параметр – чутливість тестів, так і клінічний параметр – захисні рівні антитіл.

Розроблення міжнародного стандарту ВООЗ для антитіл проти SARS-CoV-2

Досліджувані зразки

Міжнародним стандартом для антитіл проти SARS-CoV-2 є ліофілізований препарат пулу плазми від 11 пацієнтів, які одужали від COVID-19 (Велика Британія). Матеріал було зібрано через 28 днів після появи перших симптомів. Зразки кожного пацієнта оброблено з використанням детергенту, щоб мінімізувати ризик вірусів [28]. Окрім того, вони були перевірені на наявність вірусних маркерів (антитіла до ВІЛ, HBsAg та HCV). Приблизно 3500 скляних DIN-ампул об'ємом 2,5 мл, що містять 0,25 мл об'єднаної плазми, були ліофілізовані 11 червня 2020 р. Первинне сушіння проводили при -35 °C протягом 40 год у вакуумі 100 мкбар із поступовим збільшенням температури до 25 °C протягом 10 год, вторинне сушіння – при 25 °C протягом 30 год у вакуумі 30 мкбар. Флакони були заповнені сухим азотом до атмосферного тиску та герметизовані.

Таблиця 1. Характеристики серологічних тестів на антитіла до вірусу SARS-CoV-2

Виробник	Набір	Цільовий антиген	Метод	Визначення імуноглобуліну	Cutoff (AU/мл)	Конверсійний фактор (BAU/мл)	Cutoff (BAU/мл)	Динамічний діапазон (BAU/мл)
Mindray	SARS-CoV-2 IgG	S-RBD	CLIA	IgG	10	1,216	12,16	3,65-1216
Roche	Elecsys anti-SARS-CoV-2	S-RBD	ECLIA	IgA, IgM, IgG	0,80	1,288	0,823	0,40-243
Snibe	Maglumi SARS-CoV-2 S-RBD IgG	S-RBD	CLIA	IgG	1	4,33	4,33	0,78-433
DiaSorin	LIASON SARS-CoV-2 Trimetric S IgG	Trimetric S	CLIA	IgG	13	2,6	33,8	4,8-2080
Thermo Fisher	Elia SARS-CoV-2-sp1 IgG	S1	FEIA	IgG	7	4	28	2,8-816
Euroimmun	Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac Elisa IgG	S1	ELISA	IgG	8	3,2	25,6	3,2-384

Примітка: CLIA – хемілюмінесцентний імуноаналіз; ECLIA – електрохемілюмінесцентний аналіз; FEIA – флуоресцентний ферментний імуноаналіз; ELISA – фермент-пов'язаний імуносорбентний аналіз.

Таблиця 2. Дані деяких тест-систем, які нині використовуються

Виробник	Одиниці вимірювання, встановлені виробником	Коефіцієнт перерахунку: k (BAU/мл) = k × одиниці виробника
«Діасорин, С.п.А.», Італія	AU/мл	2,6 = 2,6 × одиниці виробника
«Рош Діагностіке ГмбХ», Німеччина	Од/мл	1/0,972 = одиниці виробника / 0,972
«Ебботт Ірландія. Діагностичний підрозділ»	AU/мл	0,142 = 0,142 × одиниці виробника
«Шеньчжень Майндрей Біо-Медикал Електроніке Ко., Лтд.», Китай	Од/мл	1/1,32 = одиниці виробника / 1,32
«Євроіmun Медициніше Лабordiагностика АГ»	Од/мл	3,2 = 3,2 × одиниці виробника

Таблиця 3. Шкала імунітету від COVID-19

Значення (BAU/мл)	Інтерпретація результату
0-10	Антитіл немає, потрібно обов'язково вакцинуватися
11-79	Ефект нейтралізації вірусу низький. Потрібно вакцинуватися
80-149,9	Ефект нейтралізації вірусу – 50%, можливе інфікування. Потрібно подумати про вакцинацію
150-499,9	Ефект нейтралізації вірусу – 100%. Вакцинуватися не треба
>500	Вироблено максимальний рівень антитіл, відмінний захист. Нейтралізуювальний ефект щодо вірусу яскраво виражений. Вакцинуватися не треба

Учасники дослідження

Брати участь у дослідженні погодилася 51 лабораторія, проте троє учасників із материкового Китаю не змогли отримати зразки для спільного дослідження через час, потрібний для оформлення дозволу на ввезення. Чотири лабораторії не надали результатів вчасно для включення до звіту про спільне дослідження. Отже, 44 учасники, що представили включені результати, були з 15 країн, що охоплюють 6 континентів: Австралія (4), Бразилія (1), Канада (1), Китай (1), Німеччина (3), Індія (1), Італія (1), Японія (1), Кенія (1), Нідерланди (2), Саудівська Аравія (1), Сінгапур (1), Південна Корея (3), Велика Британія (11) та США (12). У дослідженні використано 125 методів, включаючи ELISA, аналізи нейтралізації, проточну цитометрію, імуноаналізи латерального потоку, інгібувальні аналізи й один аналіз подвійного зв'язування антигену. Препарат-кандидат, зразок G, код NIBSC: 20/136, оцінювався як частина сліпої панелі зразків, яка включала плазму та сироватку від пацієнтів, що одужали від COVID-19, для оцінки комутативності й узгодженості результатів. Чотири пули плазми пацієнтів, які одужали, було включено в дослідження та розподілено на зразки з високим, середнім і низьким титрами антитіл.

Результати дослідження

У листопаді 2020 р. підсумки дослідження було представлено BOO3. Результати показали, що міжлабораторна варіація скоротилася більш ніж у 50 разів для аналізів нейтралізації й у 2000 разів для ELISA-тестів відносно міжнародного стандарту й була прийнята комітетом експертів BOO3 із біологічної стандартизації 10 грудня 2020 р. Міжнародний стандарт заснований на об'єднаній людській плазмі пацієнтів, які одужали від COVID-19, ліофілізований в ампулах, із призначеною одиницею, що становила 250 МО на ампулу для нейтралізації.

Отже, пульовано плазму від 11 пацієнтів із SARS-CoV-2, зразок G, код NIBSC: 20/136, встановлений як міжнародний стандарт BOO3. У початковому проекті, розісланому учасникам, було

запропоновано загальну довільно призначену одиницю 250 МО на ампулу для кількісного визначення нейтралізуювальних антитіл проти антигенів SARS-CoV-2.

Результат аналізу виражається в МО стандарту BOO3 – BAU (binding antibody units – одиниці зв'язувальних антитіл). Оскільки ці одиниці вимірювання є уніфікованими для IgG SARS-CoV-2, то вони не потребують перерахунку, на відміну від інших (Од/мл, АУ/мл тощо). Щоб привести свою систему до МО, компанія-виробник має придбати таку ампулу. Далі її потрібно розвести в дистильованій воді та виконати тест на антитіла. З огляду на співвідношення BAU (яке відомо) та результат аналізу самої компанії можна отримати коефіцієнт для перерахунку.

Кожна фірма – виробник таких тест-систем повинна перейти на ці нові одиниці виміру. Приведення до єдиного стандарту допомагає в уніфікації серологічних методів діагностики SARS-CoV-2 та полегшує поточні дослідження імунної відповіді на вірус, пов'язаної з природною інфекцією, вакцинацією та терапевтичним лікуванням. Отже, можливо регулярно проводити дослідження наявних штамів вірусу, відстежувати здатність організму людини захищатися від нової інфекції у зв'язку з мутацією та появою нових штамів, корегувати наявні дані.

Прикладом є робота, виконана в лабораторії клінічної хімії Університетської клініки «Тор Вергата» (м. Рим, Італія), де було протестовано шість різних комерційних наборів, що використовуються в усьому світі для визначення IgG до SARS-CoV-2 [29]. Скринінг на антитіла до S-білка пройшли 88 послідовних зразків сироватки (співвідношення жінок і чоловіків – 1,4:1, середній вік – $57,0 \pm 14,0$ року). Когорта дослідження складалася зі змішаної популяції (вакциновані пацієнти, які одужали від COVID-19, і здорові особи). Усі аналізи виконувалися відповідно до вимог виробника й інструкцій. Характеристики різних оцінюваних серологічних тестів представлено в таблиці 1.

Отже, дані різних тест-систем, які нині використовуються, потрібно привести до єдиного знаменника – міжнародної одиниці BAU. Лабораторії повинні видавати висновки не лише зі своїми цифрами, як було раніше, а й зазначати кількість BAU в 1 мл крові (BAU/мл). Тепер і самі пацієнти можуть перерахувати результати своїх тестів. Для цього потрібно подивитися, тест якого виробника було зроблено раніше (вказано на бланку), й отриманий результат помножити або розділити на коефіцієнт, як зазначено в таблиці 2.

Пацієнти вже зараз мають можливість самостійно розшифрувати свій аналіз, якщо в лабораторіях використовують тест-системи різних фірм і цифри в них сильно відрізняються. Використовуючи дані з таблиці 3, можна легко інтерпретувати отриманий результат.

ВИСНОВОК

BOO3 затвердила міжнародний стандарт вимірювання антитіл до SARS-CoV-2 з одиницею вимірювання BAU. Приведення до єдиного стандарту допоможе в розшифровці та полегшить поточні дослідження імунної відповіді на вірус SARS-CoV-2, пов'язаної з природною інфекцією, вакцинацією та терапевтичним лікуванням. Для визначення рівнів імуноглобулінів до SARS-CoV-2 потрібно використовувати набори реагентів для кількісного визначення антитіл, а результати досліджень наводити з використанням умовних одиниць виміру BAU/мл. Стандартизація результатів щодо імунної відповіді на COVID-19 полегшує порівняння клінічних досліджень. Цей стандарт використовується в наборах для діагностики та моніторингу нещодавно перенесеної коронавірусної інфекції, в тому числі безсимптомного перебігу захворювання, контролю поствакцинального імунітету до S-білка SARS-CoV-2 при імунізації, для виявлення перехворілих на COVID-19 та оцінки ефективності вакцинації.

Список літератури знаходиться в редакції.



Оголошення для тебе!

ЯКЩО

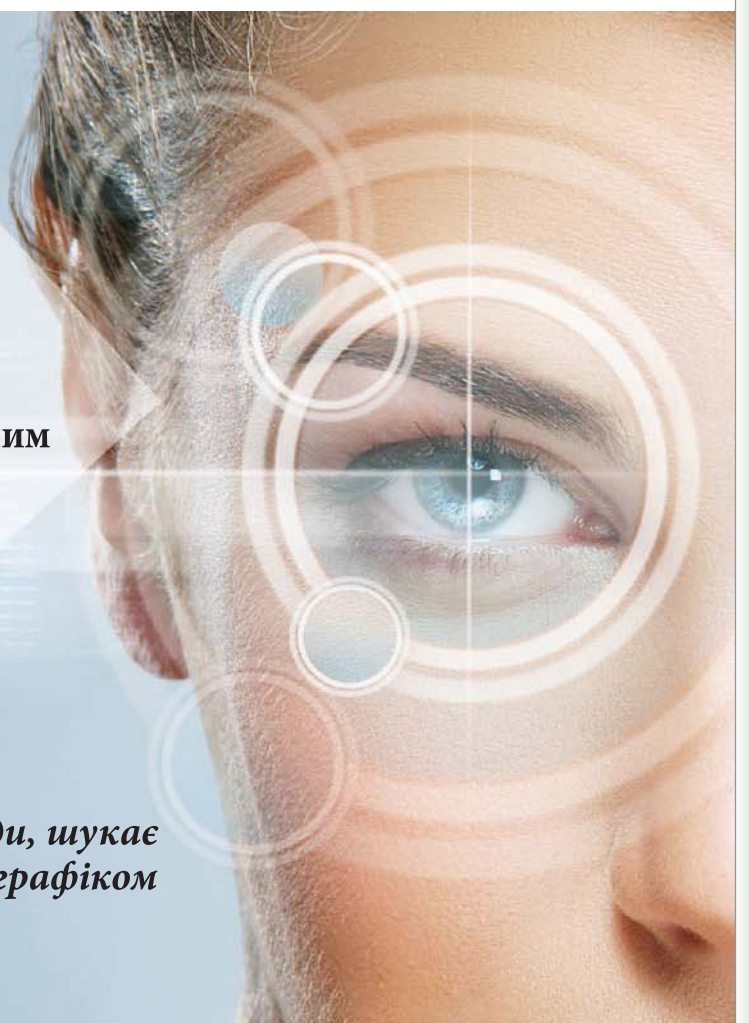
- ❖ ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості...
- ❖ ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми...
- ❖ ти лікар або ж невдовзі ним станеш

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.



Ципрофлоксацин у формі таблеток у дорослих пацієнтів: особливості, переваги, позиції в клінічних протоколах

Ципрофлоксацин – широко застосовуваний фторхінолон другого покоління, який Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) класифікується як важливий для медицини препарат [1]. Завдяки сприятливому фармакокінетичному профілю й високій антимікробній ефективності за перорального прийому ципрофлоксацин у формі таблеток часто є препаратом вибору або раціональним альтернативним засобом у лікуванні широкого спектра інфекційних захворювань, які зустрічаються в амбулаторній і госпітальній практиці [2, 3].

Особливості молекули та спектр антимікробної дії

Ципрофлоксацин був синтезований на основі норфлоксацину шляхом додавання одного атому вуглецю. Ця невелика структурна зміна в 4-10 разів підвищила активність молекули проти більшості штамів грамнегативних бактерій [4].

Головний механізм дії ципрофлоксацину пов'язаний з інгібуванням бактеріальних топоізомераз II та IV, що пригнічує реплікацію ДНК збудників і реалізує бактерицидний ефект [2].

Спектр антимікробної активності ципрофлоксацину включає більшість штамів бактеріальних патогенів, які спричиняють негоспітальну пневмонію, бронхіт, інфекції сечових шляхів і гастроентерит [5]. Ципрофлоксацин є особливо ефективним проти грамнегативних бактерій (як-от *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*) [6]. Стосовно *P. aeruginosa* ципрофлоксацин, ймовірно, є найактивнішим серед усіх фторхінолонів [7].

Ципрофлоксацин також діє на грампозитивні бактерії (зокрема, на метицилінчутливі *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*), хоча його мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) стосовно цих мікроорганізмів є вищими за МПК фторхінолонів III покоління (левофлоксацину, моксифлоксацину – так званих респіраторних фторхінолонів) [6, 8]. Через це ципрофлоксацин загалом не рекомендується для лікування стрептококових інфекцій, зокрема спричинених *S. pneumoniae* [9].

Для підвищення активності проти анаеробних мікроорганізмів, більшість з яких є помірно чутливими або стійкими до ципрофлоксацину, останній поєднують з імідазолами (наприклад, у вигляді фіксованої комбінації з тинідазолом) [10].

Із практичного погляду важливо, що ципрофлоксацин є ефективним щодо бактерій, які продукують β-лактамази, а також стосовно збудників, резистентних практично до всіх антибіотиків, сульфаніламідних і нітрофуранових препаратів. Резистентність до ципрофлоксацину розвивається повільно і поступово [9].

Ципрофлоксацин в експертних настановах інфекцій нижніх дихальних шляхів

Відповідно до адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах (НАМН України, 2019), ципрофлоксацин належить до препаратів вибору для лікування негоспітальної пневмонії, спричиненої *H. influenzae* [11]. Крім того, ципрофлоксацин у комбінації з антипсевдомонадним цефалоспорином III-IV покоління (цефтазидимом, цефоперазоном/сульбактамом, цефепімом) призначають для лікування хворих IV групи (пневмонії тяжкого перебігу, з необхідністю інтенсивної терапії в стаціонарі) із наявністю

факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*; як альтернативну терапію в найтяжчого контингенту хворих ципрофлоксацин поєднують із карбапенемом (імпіненемом, меропенемом або дорипенемом) [11].

У міжнародних протоколах з ведення нозокоміальної та вентилятор-асоційованої пневмонії ERS/ESICM/ESCMID/ALAT ципрофлоксацин (на додаток до антипсевдомонадного β-лактаму) є складовою схемою лікування грамнегативних інфекцій [12].

Хронічний гнійний середній отит (ХГСО)

Настанови ВООЗ наголошують, що пероральна антибіотикотерапія порівняно з лише туалетом вух забезпечує кращу частоту припинення отореї [13]. У рекомендаціях AAFP зазначено, що антибіотики, ефективні стосовно грамнегативних бактерій (як-от ципрофлоксацин), можуть зменшувати виділення з вуха ефективніше, ніж інші класи антибіотиків або плацебо [14]. Американські настанови з ведення ХГСО, засновані на доказах (2021), звертають увагу, що фторхінолони, ймовірно, є найкориснішим класом пероральних антибіотиків для лікування ХГСО, а ципрофлоксацин, своєю чергою, є найефективнішим фторхінолоном у випадку інфекції *P. aeruginosa* – поширеного збудника ХГСО [15].

Загострення хронічного синуситу

Відповідно до рекомендацій AAFP, короточасна антибіотикотерапія рекомендована за ознак інфекції (наприклад, гнійні виділення за даними ендоскопії) [16]. Ципрофлоксацин є корисним у разі виділення чутливих грамнегативних збудників, якщо визнано неефективним або недоцільним застосування інших антибактеріальних засобів.

Інфекції сечових шляхів (ІСШ)

В актуальних настановах Європейського товариства урологів (EAU) зазначено, що фторхінолони (поряд із цефалоспорином) – це єдині антимікробні агенти, які можуть бути рекомендовані для пероральної емпіричної терапії неускладненого пієлонефриту [17]. При ускладнених ІСШ ципрофлоксацин рекомендований за локальної резистентності <10% пацієнтам, які отримують весь курс лікування перорально, не потребують госпіталізації та/або мають в анамнезі анафілаксію на β-лактамі антибіотики. Фторхінолони є препаратами першої лінії для лікування хронічного бактеріального простатиту, при цьому ципрофлоксацин забезпечує такі ж мікробіологічну ерадикацію й клінічну ефективність, як і левофлоксацин [17].

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ)

Відповідно до американських та міжнародних настанов (CDC, IUSTI), легкі та помірно тяжкі випадки ЗЗОМТ підлягають амбулаторному лікуванню пероральними антимікробними засобами [18, 19]. Фторхінолони в комбінації з доксицикліном та/або імідазолом застосовують як альтернативний режим за низької ймовірності гонококової

Ципрофлоксацин у формі таблеток має зіставну чи кращу клінічну або бактеріологічну ефективність порівняно з іншими антибіотиками [35-41], за даними окремих досліджень



інфекції та в разі алергії на цефалоспорино. Обґрунтованим є призначення ципрофлоксацину й тинідазолу, що охоплює спектр збудників ЗЗОМТ [20].

Інфекції шлунково-кишкового тракту

Ципрофлоксацин є активним проти відомих бактеріальних збудників гастроентериту [21]. За рекомендаціями IDSA, ципрофлоксацин застосовують для емпіричної терапії інфекційної діареї [22]. У пацієнтів із легким або помірно тяжким кампілобактеріозом ципрофлоксацин (поряд з азитроміцином) є препаратом першої лінії. У рекомендаціях CDC та інших організацій фторхінолони, зокрема ципрофлоксацин, є антимікробними засобами вибору для емпіричного лікування діареї мандрівників (від помірно тяжкої до тяжкої, з лихоманкою чи кров'янистими випороженнями), водночас слід зважати на локальні рівні резистентності [23].

Інфекції шкіри та м'яких тканин (ІШМТ)

Ципрофлоксацин включений до національних і міжнародних настанов із лікування різноманітних ІШМТ (IDSA, AAFP, WSES/SIS-E, KSID/KSC та ін.) [24-27]. Ципрофлоксацин застосовують при целюліті, абсцесах, фолікуліті, фурункульозі, піодермії, післяопераційних раневих інфекціях, інфікованих виразках, опіках тощо, якщо

причинними агентами є чутливі штами *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *M. morgani*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. stuartii*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *S. aureus* (метицилінчутливі штами), *S. epidermidis*, *S. pyogenes* (β-гемолітичні стрептококи групи А) [23]. У разі змішаних аеробно-анаеробних інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами, раціональним є призначення комбінації ципрофлоксацину й тинідазолу [28].

Інфекції кісток і суглобів

Ципрофлоксацин за перорального застосування створює високі концентрації в суглобах, кістковій тканині й кістковому мозку [29, 30], що обґрунтовує його застосування при інфекціях цих локалізацій. IDSA рекомендує ципрофлоксацин як препарат вибору або альтернативний препарат для лікування первинного остеомієліту хребта й інфекцій протезованих суглобів, спричинених *Enterobacteriaceae* або *P. aeruginosa* [31, 32].

Інші показання для призначення ципрофлоксацину та фіксованої комбінації ципрофлоксацин/тинідазол

Крім вищезазначених нозологій, ципрофлоксацин у дорослих пацієнтів застосовують при орхоепідидиміті; інтраабдомінальних інфекціях, спричинених

[illegible]

Оцінка віруліцидної активності *in vitro* різних лікарських форм повідон-йоду проти коронавірусів

Полівінілпіролідон-йод (повідон-йод, PVP-I) є антисептичним засобом із широким спектром активності щодо різноманітних патогенних мікроорганізмів, включно з грамнегативними та грампозитивними бактеріями, бактеріальними спорами, грибами, найпростішими та вірусами [1-4]. Для нього характерна висока віруліцидна активність навіть за умови короткого контакту з вірусом, що є беззаперечною перевагою порівняно з іншими комерційно доступними антисептичними засобами [7].

PVP-I є антисептиком широкого спектра дії, який інактивує бактерії, гриби, найпростіші та низку вірусів (рота-, адено-, поліовірус, віруси паротиту, Коксаки, герпесу, краснухи, імунodefіциту людини, грипу). Розчини PVP-I мають вищу віруліцидну активність серед таких поширених антисептиків, як бензетонію хлорид, бензалконію хлорид, хлоргексидину глюконат [47]. Віруліцидний механізм PVP-I пов'язують із вільним йодом (I₂), який виділяється з комплексу PVP-I, дестабілізує мембранну оболонку та викликає лізис вірусних білків [40]. Окрім того, вільний йод поглинає вільні радикали, забезпечуючи тим самим протизапальну активність PVP-I під час вірусних інфекцій [50-55].

Незалежно від способу застосування PVP-I за весь період його використання в клінічній практиці не було зафіксовано випадків значимої резистентності патогенів [1-4]. Враховуючи високу ефективність та безпеку, Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) підтвердило свою позицію щодо відпуску PVP-I без рецепта, в тому числі й форм PVP-I для професійного використання в медичних установах [9].

Пандемія, спричинена новим коронавірусом (SARS-CoV-2), змусила активно впроваджувати додаткові заходи, спрямовані на запобігання поширенню цієї інфекції в закладах охорони здоров'я, громадських місцях і домашніх умовах, що особливо актуально через відсутність ефективного лікування COVID-19 та обмежений доступ до вакцин у багатьох країнах світу [12, 13].

Ополіскувач PVP-I для порожнини рота був включений до списку немедикаментозних експериментальних методів лікування SARS-CoV-2 ще на початку пандемії [14]. У кількох більш ранніх дослідженнях *in vitro* розчин PVP-I продемонстрував активність проти SARS-CoV-2 та інших вірусів, включно з вірусом Ебола та коронавірусом близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) [5, 6, 15-20]. Поряд із цим розчини PVP-I довели свою ефективність як засоби запобігання передачі вірусу при виконанні лікувальних і діагностичних процедур у ділянці рото- та носоглотки, а також при проведенні хірургічних втручань [21-23].

У цьому огляді ми розглянемо результати двох досліджень *in vitro*, які оцінювали віруліцидну активність розчинів PVP-I у різних концентраціях і формах проти альфакоронавірусів і бетакоронавірусів, які є подібними до SARS-CoV-2.

У дослідженні 1 оцінювали ефективність різних форм PVP-I проти мишачого штаму бетакоронавірусу A59 *in vitro*. У дослідженні 2 оцінювали віруліцидні властивості PVP-I у різних концентраціях проти штамів бетакоронавірусу людини OC43, альфакоронавірусу людини NL63 і штаму альфакоронавірусу людини 229E.

Методи

Доклінічні дослідження *in vitro* були сплановані для кращого розуміння широти спектра противірусної активності PVP-I та, якщо така має місце, визначення диференційної ефективності PVP-I у різних концентраціях і формах проти різних штамів коронавірусу. В цих дослідженнях ефективність різних концентрацій PVP-I проти штамів коронавірусу людини та миші порівнювали з такою плацебо.

Оцінювали наступні форми PVP-I (Betadine, Avrio Health LP, Stamford, США) у таких концентраціях:

- у дослідженні 1-0,5% розчин, 5,0% розчин, 7,5% (мас./об.) у вигляді скрабу та 10,0% розчин;

- у дослідженні 2-0,5% розчин, 7,5% у вигляді скрабу, 10,0% розчин.

Штами вірусу та клітини господаря

У дослідженні 1 використовували штам мишачого бетакоронавірусу A59 (American Type Culture Collection [ATCC] VR-764TM), оскільки він за будовою подібний до інших представників роду бетакоронавірусів, до яких належать штами SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 та MERS-CoV [26-28]. Як клітину-господаря використовували клітини клону 1469 Національної колекції типових культур (NCTC) (ATCC CCL-9.1TM; клітини печінки новонароджених мишей).

У дослідженні 2 тестові зразки включали штам коронавірусу OC43 (ZeptoMetrix Corp. #0810024CF), штам коронавірусу NL63 (ZeptoMetrix Corp. #0810228CF) та коронавірус (штам ATTM 229E-70). Як клітину-господаря використовували клітини MRC-5 (ATCC CCL-171TM; клітини фібробластів легень людини), клітини Vero (ATCC CCL-81TM; епітеліальні клітини нирки зеленої мавпи) та клітини HCT-8 (ATCC CCL-244TM; епітеліальні клітини аденокарциноми товстої кишки людини).

Штами вірусу розмножували та зберігали за стандартною процедурою отримання (BSLI SOP L-2102). Вихідну суспензію вірусу, що зберігали при -70 °C, розморожували перед використанням. Отримані клітини-господарі зберігали у вигляді моношарів в одноразовому лабораторному посуді для культури клітин відповідно до стандартної процедури (BSLI SOP L-2084).

Результати

Дослідження 1

Тестові зразки перевіряли на нейтралізацію вірусу після експозиції досліджуваних засобів PVP-I протягом 15 с, 30 с, 60 с і 5 хв. Препарати PVP-I продемонстрували ефективну віруліцидну активність проти штаму мишачого коронавірусу A59 через 15 с в умовах *in vitro*.

Три препарати PVP-I (0,5% розчин, 5,0% розчин і 10,0% розчин) продемонстрували високу віруліцидну активність проти штаму мишачого коронавірусу A59 через 15 с із середнім зниженням log₁₀ більше ніж на 4,56, що свідчить про 99,99% інактивації вірусу. Скраб, що містив 7,5% PVP-I, виявився менш дієвим – середнє зниження log₁₀ більше ніж 3,56.

Дослідження 2

Усі досліджувані засоби PVP-I були перевірені на здатність нейтралізувати вірус чере 15 с після нанесення. В усіх тестових рецептурах три розчини PVP-I продемонстрували високу віруліцидну активність проти штамів коронавірусу менш ніж за 15 с після обробки. Середнє зниженням титрів вірусу log₁₀ дещо варіювало залежно від складу PVP-I та штаму коронавірусу. Так, 0,5% розчин PVP-I знижував інфекційність усіх трьох штамів корона вірусу. Середнє зниження log₁₀ було найвищим у випадку обробки коронавірусу NL63 протягом 15 с (4,75 log₁₀ або більше ніж 99,99% інактивації вірусу). 10,0% розчин PVP-I також знижував інфекційність усіх трьох штамів коронавірусу. Середнє зниження log₁₀ протягом 15 с після обробки було найвищим для штаму коронавірусу NL63 (щонайменше 5,25 log₁₀ або більше ніж 99,99% інактивації вірусу). Вірусна інактивація протягом 15 с у всіх штамів коронавірусу була найнижчою для 7,5% розчину порівняно з іншими активними препаратами PVP-I.

Обговорення

Хоча й раніше було показано, що розчин PVP-I є антисептичним засобом широкого спектра дії, про його активність проти штамів коронавірусу мишей і людини раніше в літературі не повідомлялося. Представлені дослідження з використанням штамів коронавірусів розширюють сукупні знання про віруліцидну ефективність PVP-I. Тестування на моделях коронавірусу також було потрібним, аби з'ясувати, чи має SARS-CoV-2 природну стійкість до PVP-I порівняно з іншими коронавірусами [31].

Отримані висновки щодо віруліцидної активності PVP-I узгоджуються з результатами інших досліджень *in vitro* [33]. Віруліцидна активність PVP-I спостерігалася через 15 с, що вказує на швидку та тривалу інактивацію вірусу. Віруліцидна активність розчину PVP-I дещо змінювалася залежно від форми PVP-I.

Так, у дослідженні 1 розчини PVP-I 0,5%; 5,0% та 10% продемонстрували дещо вищу активність порівняно із 7,5% засобом PVP-I у вигляді скрабу проти штаму мишачого коронавірусу A59 за однакового часу впливу.

У дослідженні 2 віруліцидна активність розчину PVP-I була стабільно вищою при концентрації 0,5% та 10,0% проти трьох штамів коронавірусу порівняно із 7,5% засобом PVP-I у вигляді скрабу. Ця формула PVP-I була розроблена як очищувальний пінний засіб для використання в медичних/хірургічних умовах. Пінистість скрабу досягається за рахунок включення неіонних поверхнево-активних речовин (наприклад, ноноксинолу-9). Після механічної обробки рук цим засобом патогенні мікроорганізми, що зв'язуються з його активними компонентами, в подальшому змиваються зі шкіри.

Хоча існує пробіл в інтерпретації результатів досліджень *in vitro* і необхідні докази клінічних досліджень, ефективна протипіфекційна терапія може суттєво сприяти створенню безпечнішого середовища у сфері охорони здоров'я та в побуті, особливо в період пандемії.

Завдяки проведенню дослідженням *in vitro* була продемонстрована висока віруліцидна активність препаратів призначених для PVP-I у вигляді розчинів різної концентрації, призначених для полоскання горла та ротової порожнини, а також скрабу для обробки рук. Отримані результати підкріплюють раніше надані докази ефективності застосування різних складів PVP-I у медичних установах проти сімейства штамів коронавірусу, включно із SARS-CoV-2. Це обґрунтовує доцільність використання засобів, що містять PVP-I, у медичних закладах, а також з метою особистої гігієни. Використання PVP-I під час пандемії COVID-19 суттєво доповнює наявні превентивні стратегії щодо стримування подальшого поширення вірусу. Засоби PVP-I доцільно використовувати, щоб запобігти передачі вірусу серед пацієнтів, медичних працівників і осіб, які доглядають за хворими на COVID-19.

Майбутні клінічні дослідження ефективності PVP-I мають визначити оптимальні методи доставки, як-от полоскання порожнини рота, інтраназальний спрей або скраб, та оптимальні концентрації різних складів для інактивації SARS-CoV-2.

Висновки

Обидва дослідження продемонстрували високу віруліцидну активність *in vitro* різних засобів PVP-I проти коронавірусів за умови короткочасного впливу. Ці результати *in vitro* є багатообіцяючими, вони повинні стати поштовхом для проведення подальших клінічних досліджень з метою визначення оптимальних концентрацій PVP-I і методів їх застосування.

Стаття друкується в скороченні.

Shet M., Hong R., Igo D. et al. In Vitro Evaluation of the Virucidal Activity of Different Povidone-Iodine Formulations Against Murine and Human Coronaviruses. Infect Dis Ther (2021) 10: 2777-2790. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00536-1>

Переклад з англ. В'ячеслав Килимчук



Переваги комбінації ізотретиноїну та левоцетиризину в лікуванні акне: огляд рандомізованого дослідження

Акне є надзвичайно поширеним дерматологічним станом, який негативно впливає на здоров'я та психологічний добробут пацієнтів. Ефективні препарати для боротьби з акне, як-от ізотретиноїн, мають низку серйозних побічних ефектів, а також часто зумовлюють погіршення стану шкіри на початку лікування, що може спричинити поганий комплаєнс пацієнтів і самовільну відміну препарату.

Антигістамінні лікарські засоби, такі як левоцетиризин, можуть мати синергічний із ретиноїдами ефект, згладжуючи характерні для них небажані реакції. Блокатори H_1 -рецепторів інгібують активність медіаторів запалення, зменшують свербіж, набряки й еритему шкіри, знижують продукцію себуму та мінімізують індуковані мастоцитами фібротичні, а також рубцеві зміни.

Вульгарне акне є одним із найчастіших дерматологічних захворювань та зустрічається приблизно у 80% підлітків (Perkins, Cheng et al., 2011; Bhate, Williams, 2012). Акне негативно впливає як на фізичний, так і на психологічний добробут пацієнтів. Найефективнішими терапевтичними агентами для боротьби з акне вважаються ретиноїди, зокрема ізотретиноїн. Механізмом дії ізотретиноїну є зниження продукції себуму та зменшення розмірів сальних залоз (Kurokawa, Danby, Ju et al., 2009; Knutsen-Larson, Dawson et al., 2012). Проте лікування ізотретиноїном має призначатися з обережністю і потребує ретельного моніторингу з огляду на можливість виникнення досить серйозних побічних ефектів (тератогенних, шкірних, психіатричних). Серед небажаних ефектів ізотретиноїну на початку лікування слід виокремити можливе підсилення акне, що може зумовити самовільну відміну препарату пацієнтом (Ellis and Krach, 2001; Strauss, Krowchuk, Leyden et al., 2007). Для попередження та згладження таких небажаних реакцій можуть використовуватися як корекція дозування ізотретиноїну, так і впровадження допоміжних лікарських засобів. Серед можливих альтернативних препаратів для лікування акне перспективним варіантом є антигістамінні засоби. Медіатор запалення гістамін відіграє важливу роль в імунному компоненті розвитку акне (Artuc, Steckelings et al., 2002). *Propionibacterium acnes* вважається головним мікроорганізмом, що спричиняє акне. В процесі своєї життєдіяльності *P. acnes* змінює мікросередовище сальної залози та фолікулу акне так, що це сприяє продукції гістаміну та гістаміноподібних речовин. Отже, гістамін – важлива ланка в розвитку акне-асоційованого свербіжу, спричиненого *P. acnes* (Yee, Cunliffe, 1994). Крім того, що свербіж є частим супутнім симптомом, він може бути ускладненням терапії акне (Reich, Trybucka, Tracinska et al., 2008).

У дослідженні, проведеному *in vitro*, в сальних залозах були виявлені H_1 -гістамінові рецептори (Pelle, McCarthy, Selmann et al., 2008). Під час цього дослідження застосування H_1 -антигістамінних препаратів значно знизило секрецію сквалену себоцитами. В такий спосіб була продемонстрована перспективність антигістамінних

препаратів як інгібіторів продукції себуму в лікуванні акне.

Іншими важливими позитивними ефектами використання інгібіторів H_1 -гістамінових рецепторів у боротьбі з акне є зниження тривожності в пацієнтів, котрі приймають седативні антигістамінні препарати, а також протидія фібротичним і рубцевим змінам, індукованим мастоцитами (Yavari, 2006; Yukselen, Karaoglu, Ozutemiz et al., 2004).

Левоцетиризин дигідрохлорид – потужний інгібітор гістамін-асоційованого свербіжу, а також алергічних реакцій I типу, опосередкованих IgE. Перевагами левоцетиризину є швидка абсорбція, стрімкий початок дії лікарського засобу, а також тривала блокада H_1 -рецепторів (Popov, Dumitrascu et al., 2006).

Отже, антигістамінні препарати не лише ефективно знижують запалення, що лежить в основі акне, а й нормалізують ліпогенез у себоцитах сальних залоз. Завдяки своїй себорегулювальній та протисвербіжній дії інгібітори H_1 -гістамінових рецепторів є перспективними препаратами для комбінованої терапії акне. Антигістамінні засоби дозволяють зменшити прояви побічних реакцій, зумовлених ретиноїдами, а також підвищити прихильність пацієнтів до лікування. Нижче наводимо результати нещодавнього клінічного дослідження, метою якого була оцінка ефективності та безпеки комбінованої терапії ізотретиноїном і левоцетиризином порівняно з монотерапією ізотретиноїном (Pandey, Agrawal, 2019).

Дизайн і методи клінічного дослідження

Pandey та Agrawal опублікували результати рандомізованого контрольованого дослідження, в якому взяли участь 100 пацієнтів (по 50 у кожній групі) з акне середнього та важкого ступеня вираженості. Критеріями виключення були вік <18 років; для пацієток – вагітність, лактація, планування вагітності (в зв'язку з тератогенним впливом ізотретиноїну); системні захворювання, як-от хронічні хвороби печінки, нирок, дисліпідемії; одночасне використання інших препаратів для боротьби з акне; інші дерматологічні захворювання, що потребували одночасного лікування; вираженість акне <19 балів за глобальною системою оцінки акне (Global Acne Grading System, GAGS) (Doshi, Zaheer, Stiller, 1997).

Учасників дослідження рандомно розподілили на дві групи. Пацієнти групи А приймали ізотретиноїн у загальному дозуванні 0,5-0,6 мг/кг/добу (в капсулах по 10 мг і 20 мг), розподіленому на два прийоми, під час або після їжі, а також 5 мг левоцетиризину перед сном. Учасники групи В приймали лише ізотретиноїн у загальному дозуванні 0,5-0,6 мг/кг/добу, розподіленому на два прийоми, під час або після їжі.

Медична історія пацієнтів була задокументована в спеціальній формі. Перед початком випробування пацієнтам провели такі аналізи, як загальний аналіз крові, дослідження функціональних показників печінки та ліпідограма натщесерце. Після завершення 8-го тижня дослідження в учасників визначали АЛТ, АСТ, тригліцериди. З метою оцінки ефективності та переносимості відповідних режимів лікування визначення ступеня й активності вугрової хвороби шкіри пацієнтів проводилося перед початком дослідження, а також кожні 4 тиж протягом 12 тиж. Під час випробування учасникам не дозволялося використовувати жодних топічних методів лікування акне, крім базового догляду (очищення та зволоження шкіри).

Клінічні дані щодо оцінки пацієнтів за шкалою GAGS, інтенсивності запальних процесів і загальної кількості вугрових елементів (макулярні ураження не бралися до уваги) були зібрані до початку дослідження, а також після завершення 4, 8 та 12 тиж. Первинні контрольні точки обраховували на основі процентного зменшення кількості балів за шкалою GAGS та числа шкірних уражень (запальних, незапальних, а також загальної кількості) після 12 тиж терапії (порівняно з даними до початку лікування). Для об'єктивної оцінки вираженості вугрових уражень до початку лікування та кожні 4 тиж проводилася фотодокументація; ці фотографії оцінював також незалежний дерматолог.

Кількісна та якісна оцінка вираженості проявів акне в учасників проводилася під час кожного візиту. Для цього застосовувалася 4-бальна шкала (0 нових елементів акне: 1 бал; до 5 нових елементів: 2 бали; 6-10 нових елементів: 3 бали; >10 нових елементів: 4 бали).

Під час дослідження проводилися документування та оцінка даних щодо появи й інтенсивності хейліту, сухості шкіри / слизових, еритеми обличчя, утворення лусочок, відчуттів печіння / свербіжу, носових кровотеч, випадіння волосся, фотосенсибілізації шкіри, змін нігтьової пластини, а також системних побічних явищ, як-от слабкість/втомлюваність, біль у кістках і суглобах, м'язові спазми. Безпечність та переносимість відповідної схеми лікування визначалися для всіх пацієнтів під час кожного візиту шляхом оцінки локальних симптомів (еритема, лускоутворення, сухість, печіння та свербіж шкіри) за 3-бальною шкалою, де 0 – відсутність, 1 – легкий ступінь, 2 – середній ступінь, 3 – тяжкий ступінь. Будь-який симптом чи ознака, класифіковані як «симптом тяжкого ступеня», були розцінені також як небажана реакція.

Результати клінічного дослідження

Всі етапи клінічного випробування вдалося пройти 80 учасникам: 41 пацієнту (82%) із групи комбінованої терапії та 39 учасникам (78%) із групи монотерапії ізотретиноїном. Серед 20 пацієнтів, які достроково припинили участь у дослідженні, 19 не змогли з'явитися на повторні візити з особистих причин; 1 учасник із групи А змушений був зупинити лікування через підвищення рівнів трансаміназ і тригліцеридів крові.

Після 12 тиж лікування спостерігалася значне зниження кількості та вираженості як запальних, так і незапальних вугрових елементів в обох групах. Порівняно з контрольною групою відсоткове зменшення кількості незапальних уражень у групі комбінованої терапії після 12 тиж лікування було значно вираженішим (63,2% у групі комбінованого лікування, 44,5% у групі монотерапії; $p=0,005$). Також спостерігалася схожа (але менш виражена) різниця у відсотковому зниженні кількості запальних уражень шкіри (75,9% у групі комбінованого лікування проти 62,7% у групі монотерапії; $p=0,010$). Закономірно, що зменшення загального числа шкірних уражень було значимішим у групі А (66 проти 48,7% у групі В; $p=0,002$).

Середня оцінка за шкалою GAGS у терапевтичній групі до початку лікування становила $29,52 \pm 3,861$, тоді як у контрольній групі цей показник склав $28,98 \pm 4,302$. В обох групах за результатами 12 тиж терапії середня кількість балів GAGS значно знизилася ($p=0,005$) – до $14,46 \pm 5,467$ (на 51,0%) у групі А та до $17,82 \pm 6,07$ (на 38,5%) у групі В.

У 14% учасників дослідження зі 100 на початковому етапі терапії відбулося підсилення проявів акне. Лише один із цих пацієнтів належав до групи ізотретиноїну та левоцетиризину; решта 13 учасників отримували лише ізотретиноїн. У всіх 14 пацієнтів погіршення стану шкіри було легким або середнього ступеня вираженості.

Висновки

Комбінація ізотретиноїну та левоцетиризину продемонструвала перевагу над монотерапією ізотретиноїном. У пацієнтів із групи левоцетиризину спостерігалася вираженіша позитивна зміна кількості й інтенсивності запальних і незапальних вугрових уражень шкіри (за хорошої переносимості та мінімальних побічних ефектів). Також левоцетиризин допоміг нівелювати характерне для терапії ретиноїдами погіршення акне в перші 10 днів лікування і зменшити утворення рубців постакне. Отже, левоцетиризин у комбінації з ізотретиноїном має синергічну дію в боротьбі з акне, одночасно підвищуючи ефективність терапії та прихильність пацієнтів до лікування.

Підготувала Ганна Гаврюшенко



Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ

Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Фармакологічна група: Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ: R06A F09. Показання: Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі ідиопатичного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання: Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв). Побічні реакції: Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

М.В. Хайтович, д.м.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Екзокринна недостатність підшлункової залози: сучасні можливості замісної терапії



М.В. Хайтович

Хронічні захворювання органів травлення є найчастішою патологією, що трапляється як у дорослих, так і в дітей. Серед гастроентерологічних захворювань перше місце посідає патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що становить майже половину всіх захворювань, передусім за рахунок патології гастродуоденальної зони [2]. Хронічні запальні захворювання верхніх відділів органів травлення досить часто супроводжуються ураженням підшлункової залози (ПЗ).

Екзокринна функція ПЗ відіграє ключову роль у травленні завдяки секретії панкреатичного соку, що складається з численних ферментів і водного розчину, багатого на бікарбонат натрію. Постпрандіальна секретія може збільшуватися до 1-2 л на добу. Для перетравлення введених в організм макроелементів виділяються три основні типи ферментів: білки (трипсиноген-1, -2 та -3, хімотрипсиноген, проеластаза-1 і -2, протеаза Е, калікреїноген, прокарбоксіпептидаза А1, А2, В1 і В2), вуглеводи (α-амілаза) та ліпіди (ліпази). Якщо ліпази й амілаза секретуються в активній формі, то протеази – як проферменти. Трипсиноген перетворюється на активну форму трипсин у дванадцятипалій кишці за допомогою ентерокинази (протеази, що виділяються ентероцитами), а трипсин, своєю чергою, активує інші протеази ПЗ [10].

Від 5 до 40% дієтичних ацильних ланцюгів тригліцеридів вивільняються в шлунку ліпазою шлунка, яка продовжує свою дію у дванадцятипалій кишці разом із ліпазою ПЗ доти, доки ці ферменти не зруйнуються протеазами ПЗ. Ліпаза ПЗ людини специфічно розщеплює зовнішні ефіри sn-1 і sn-3 на молекулах тригліцеридів і генерує дві вільні жирні кислоти та 2-моногліцерид. Ця ліпаза потребує специфічного кофактора – коліпази, щоб закріпитися на поверхні крапель ліпідів, які містять фосфоліпіди, й оточена ліпідами жовчі (жовчними солями та фосфоліпідами). Хоча *in vitro* оптимальним для активності цієї ліпази є рН від 8 до 9, жовчні солі *in vivo* дають ферменту змогу ефективно працювати при рН від 6 до 6,5 [10].

Панкреатична ліпаза (табл.) відповідає за гідроліз від 40 до 70% тригліцеридів. Білок-1, пов'язаний із панкреатичною ліпазою людини (hPLRP1), не виявляє ліполітичної активності, але певною мірою пригнічує ліполіз тригліцеридів молока за допомогою панкреатичної ліпази. Білок-2, пов'язаний із панкреатичною ліпазою людини (hPLRP2), виявляє широку субстратну специфічність, гідролізуючи тригліцериди молока (має синергійний ефект із панкреатичною ліпазою), фосфоліпіди, галактоліпіди й ефіри жиророзчинних вітамінів. Карбоксиловий ефір ліпази (CEL), також відомий як ліпаза, активована солями жовчі (також виділяється молочною залозою – BSSL) гідролізує тригліцериди, дигліцериди, фосфоліпіди й ефіри жиророзчинних вітамінів і холестерину. Варто зазначити, що hPLRP2, який високо експресується в молодому віці, відіграє важливу роль у перетравленні ліпідів у немовлят, яких годують жіночим молоком, разом із BSSL. Фосфоліпаза А2 гідролізує фосфоліпіди до лізофосфоліпідів, що має важливе значення для оптимального поглинання ліпідних поживних речовин [10].

Таблиця. Ферменти, які забезпечують перетравлення ліпідів людини	
Ферменти	Специфічні субстрати
Панкреатична ліпаза	Тригліцериди
Білок-1, пов'язаний із панкреатичною ліпазою людини (hPLRP1)	Невідомі. Пригнічує панкреатичну ліпазу (регулює перетравлення тригліцеридів)
Білок-2, пов'язаний із панкреатичною ліпазою людини (hPLRP2)	Тригліцериди, синергійний ефект на панкреатичну ліпазу (регулює перетравлення тригліцеридів), фосфоліпіди, галактоліпіди, ефіри вітаміну А
Карбоксиловий ефір ліпази (CEL)	Ефіри жиророзчинних вітамінів, ефіри холестерину, тригліцериди, дигліцериди, моногліцериди, фосфоліпіди, цераміди
Фосфоліпаза А2	Фосфоліпіди

Продукти, що утворюються під час ліполізу, розчиняються в жовчних солях – змішаних міцелах і ліпосомах (везикулах), які дають змогу всмоктуватися через ворсинки кишечника. Після всмоктування перетравлені ліпіди перетворюються назад на тригліцериди, фосфоліпіди й ефіри холестерину та жиророзчинні вітаміни, потім упаковуються як хіломікрони та транспортуються через грудну протоку в системну циркуляцію для доставки до різних ділянок тіла [10].

ПЗ досягає зрілої функції до 2-річного віку. Секретія ПЗ у літніх людей знижується та становить 56% від функції молодих людей. У чоловіків рівень секретії може бути вищим, аніж у жінок. На склад секрету ПЗ істотно впливають кількість і тип ліпідів, що споживаються. Встановлено, що 2-тижнева дієта в здорових людей із високим вмістом жирів / низьким вмістом вуглеводів асоціюється з 4-разовим збільшенням вивільнення ферментів ПЗ порівняно з дієтою, багатую на вуглеводи або білки. Рівень панкреатичної ліпази у дванадцятипалій кишці залежить від типу та кількості спожитих ліпідів [10].

Екзокринна недостатність ПЗ (ЕНПЗ) – це стан, що характеризується дефіцитом екзокринних ферментів ПЗ і призводить до нездатності нормально перетравлювати їжу [4]. Серед причин ЕНПЗ – захворювання ПЗ та непанкреатичні захворювання [4, 15, 21].

У більшості випадків (50-70%) хронічний панкреатит виникає внаслідок зловживання алкоголем. Спадкове (автосомно-домінантне) захворювання реєструється в родинах з обтяженим анамнезом хронічного панкреатиту й уражає переважно молодих осіб до 20 років. Більшість випадків спадкового хронічного панкреатиту спричинена мутацією гена катіонного трипсиногена (PRSS1), деякі – спонтанними мутаціями, які пошкоджують інактивацію трипсину. Інші мутації стосуються генів інгібітора Казалі 1 типу серинової протеази (SPINK1); карбоксипептидази А1 (CPA1); трансмембранного регулятора кісткового фіброзу (CFTR); хімотрипсиногена С (CTRC) та карбоксиестероліпази (CEL). Окреме місце як етіопатогенетичний фактор виникнення хронічного панкреатиту посідає дефіцит α₁-антитрипсину [1].

Важлива роль в етіології хронічного панкреатиту належить обструктивним чинникам – стриктурам, пухлинам протоків ПЗ, дисфункції сфінктера Одді та вродженим вадам розвитку ПЗ (кільцеподібна, розділена ПЗ); жовчнокам'яній хворобі з холецистолітазом та/або холедохолітазом, особливо в жінок [1].

Іншими етіологічними чинниками ризику хронічного панкреатиту є дієта з недостатнім вмістом білка, низьким або високим вмістом жирів; прийом лікарських засобів (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, статинів, дидазину, ламівудину, гідрохлортиазиду, вальпроєвої кислоти, пероральних контрацептивів, інтерферонів) [1].

Прогресування хронічного панкреатиту пов'язане з фіброзом паренхіми ПЗ на тлі хронічного запалення з подальшою структурною перебудовою органа та формуванням його функціональної зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності [1].

Крім панкреатиту, ЕНПЗ є основним наслідком захворювань, що призводять до втрати паренхіми ПЗ (муковісцидоз, обструкції головної протоки ПЗ, целиакії) та/або кислотно-опосередкованої інактивації її ферментів (у разі синдрому Золлінгера – Еллісона). Частими причинами ЕНПЗ також є хірургічні резекції шлунково-кишкового тракту та ПЗ (наприклад, гастректомія, дуоденопанкреатектомія, операція шунтування шлунка). Утім, ЕНПЗ спостерігають і при інших, менш поширених станах, до яких належать рак ПЗ, метаболічні хвороби (цукровий діабет), порушена гормональна стимуляція екзокринної панкреатичної секретії, запальні захворювання кишечника, порушення координації між моторною та секреторною функціями (асинхронія), порушення ентеропанкреатичного зворотного зв'язку, гемохроматоз ПЗ тощо [20].

Клінічні прояви

Зміни секретії ферментів ПЗ призводять до порушення всмоктування поживних речовин, причому зміна всмоктування жирів і жиророзчинних вітамінів зазвичай спричиняє початкові симптоми. Оскільки екзокринна ПЗ зберігає велику резервну здатність для секретії ферментів, перетравлення жиру особливо не порушується, поки вихід ліпази не знизиться до 10% від нормального рівня [4].

До основних симптомів ЕНПЗ належать стеаторея, втрата маси тіла, втомлюваність, метеоризм, здуття живота, набряки та подеколи анемія [16].

Діагностика

Оскільки у 20% пацієнтів із хронічним панкреатитом, що призводить до ЕНПЗ, не відзначається характерного болю, стеаторея може бути єдиною скаргою. Стеаторея класично визначається як щонайменше 7 г фекального жиру протягом 24 год у контексті 72-годинного тесту на випорожнення при споживанні 100 г жиру щодня. Проте кількісне визначення калового жиру є незручним і складним. Тест на фекальну еластазу може бути використаний для демонстрації нестачі ендогенного ферменту. Встановлено, що його чутливість до тяжкої недостатності ПЗ становить 72%, а специфічність – 90%. Фекальна еластаза має меншу чутливість у разі легкої стеатореї та не настільки корисна в пацієнтів із діабетом, оскільки її активність зменшується зі збільшенням його тривалості. Золотим стандартом оцінки екзокринної функції ПЗ є секретин-церулейновий або секретин-панкреозиміновий тести, проте вони зазвичай проводяться лише в спеціалізованих центрах і займають багато часу [10]. Пацієнти здебільшого звертаються для обстеження, коли залишається 10% екзокринної функції ПЗ, що призводить до мальабсорбції ліпідів [4]. Стеаторея (пінисті, з неприємним запахом випорожнення), втрата маси тіла, дискомфорт у животі є типовими симптомами та пов'язані з неадекватним перетравленням ліпідів. Навіть за значної недостатності ПЗ переварювання білка та крохмалю зазвичай підтримується на нормальному фізіологічному рівні. Проте, щойно прогресує недостатність ПЗ, мальабсорбція ліпідів стає головною проблемою та причиною багатьох клінічних симптомів і дефіциту харчування.

Ускладнення

Пацієнти з ЕНПЗ часто змінюють свій раціон, щоби зменшити споживання важко засвоюваних продуктів. Кореляція між зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ, вторинною причиною захворювання або станом і хронічним недоїданням, що виникає внаслідок дефіциту поживних речовин і мальабсорбції жиру, є причиною тривалих ускладнень. Наслідки аномального перетравлення ліпідів призводять до розладів харчування з порушенням всмоктування жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К), збідненням мікроелементів і зниженням циркулювальних ліпопротеїнів. Сама ЕНПЗ може спричинити або посилити порушення моторики, що здатне призвести до швидкого спорожнення шлунка та змінити рухливість дуоденального каналу й жовчного міхура. У пацієнтів відзначається швидший транзит тонкою кишкою. Недоїдання при цьому асоціюється з підвищеним ризиком інфікування, серцево-судинних захворювань, саркопенії й остеопорозу та може призвести до збільшення захворюваності та смертності, зниження якості життя пацієнтів [7].

Замісна терапія

Ферментні препарати призначають перорально, вживають під час основних прийомів їжі або перекусів у дозах, які з терапевтичною метою можуть бути скореговані. Застосування пероральної терапії передуює створенню Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) в 1938 році, й нині заміна ферментів є основою терапії в пацієнтів, у яких діагностовано порушення всмоктування через ЕНПЗ [10]. Головною метою замісної терапії панкреатичними ферментами є забезпечення достатньої активності ліпази у дванадцятипалій кишці [17]. При цьому необхідно мінімізувати мальабсорбцію поживних речовин, особливо ліпідів, для чого важливо досягти адекватної концентрації активних ферментів ПЗ у дванадцятипалій кишці одночасно з доставкою їжі.

Відомо, що вплив соляної кислоти на панкреатичні ферменти призводить до руйнування 90% їх кількості. Препарати з кишковорозчинним покриттям були розроблені, щоб уникнути інактивації в шлунку, оскільки фермент захищений покриттям від кислого середовища, а потім розчиняється у дванадцятипалій кишці, коли рН перевищує 5,3-5,5. Однак ефективної доставки та вивільнення

важко досягти, оскільки рН у шлунку може коливатися від 6 унаслідок буферної здатності їжі до 2 під час їди, а рН дванадцятипалої кишки коливається від 4 до 6 з високою індивідуальною мінливістю. Фактично характеристики розчинення допоміжних речовин сильно відрізняються з погляду оптимального рН (наприклад, 5 або 5,8) та часу (від 49 до 71 хв для періоду напіввивільнення), не біоеквівалентні *in vitro* та, ймовірно, *in vivo*, а також залежать від рН вмісту дванадцятипалої кишки. Перші препарати, покриті оболонкою, яка розчиняється в тонкому кишечнику, не потрапляли до дванадцятипалої кишки так швидко, як дрібні частинки їжі, що погіршувало їхню здатність сприяти травленню. Пізніше почали використовувати технологію мікросфер із покриттям, стійким до дії шлункового соку та розчинним у рН тонкого кишечника, що дає змогу стабілізувати систему доставки. Дослідження продемонстрували, що розмір частинок або мікросфер впливає на доставку до дванадцятипалої кишки, а частинки меншого розміру спорожняються швидше й оптимальний розмір становить 1,4 мм [10].

Ефективність схеми лікування оцінюють за досягненням задовільних нутритивних результатів і нівелюванням симптомів [3]. Замісна ферментотерапія відіграє важливу роль у разі муковісцидозу [13], ефективна й у разі целиакії [12].

Останнім часом активно вивчають ефективність і безпечність застосування поліферментних препаратів бактеріального походження. Мікробні ферменти є потужнішими й ефективнішими, ніж панкреатин тваринного походження, внаслідок чого менша кількість одиниць мікробних ферментів дає еквівалентні результати порівняно з ферментом ПЗ тваринного походження [11, 19]. Було доведено, що збільшення абсорбції жирів і білків цими мікроорганізмами суттєво впливає на ліпідний профіль і фізичний розвиток [16]. Доведено, що ферментна замісна терапія з використанням ферментів мікробного походження суттєво покращує травлення в людей [18]. За результатами рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами оцінювали безпечність та ефективність у пацієнтів із функціональною диспепсією багатоферментного комплексу бактеріального походження. Сорок пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на дві групи: 20 пацієнтів отримували протягом 60 днів багатоферментний комплекс, інші 20 пацієнтів – плацебо. Вживання багатоферментного комплексу мало значно більший ефект ($p < 0,001$) порівняно з плацебо. Не повідомлялося про несподівані реакції, пов'язані з продуктами дослідження. Не було виявлено клінічно значущих відхилень у фізичних даних і статистично значущих змін біохімічних і гематологічних показників [14].

Ці мікробні ферменти було оцінено в клінічних випробуваннях фази II та III у пацієнтів з ЕНПЗ і муковісцидозом. У міжнародному контрольованому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 138 осіб ліпаза, протеаза й амілаза мікробного походження призначалися в різних дозах 117 пацієнтам із муковісцидозом протягом 28 днів. Найефективнішим виявилось лікування хворих, які отримували по 25 000 од. ліпази та протеази, а також 3750 од. амілази [6]. Встановлено, що ліпротамаза (містить високоочищені біотехнологічного походження ліпазу, протеазу й амілазу) добре переноситься, істотно підвищує всмоктування ліпідів і білків, зменшує вагу випорожнень [5].

При перетравленні вуглеводів гліколіз, індукований сумішшю мікробних ферментів, розпочався через 20 хв від початку процесу травлення, амілаза та глюкоамілаза продемонстрували активність у кислих умовах шлунку, а через 2 год у шлунку дія мікробних ферментів була ефективнішою в 7 разів, аніж у разі застосування панкреатину тваринного походження. Тваринний панкреатин неактивний у шлунку, оскільки його доставка відбувається в кишковорозчинних гранулах, щоб уникнути інактивації кислотою. Ефективність протеолізу під впливом суміші мікробних ферментів була очевидною після 2 год травлення в шлунку, хоча існувала можливість насичення ферменту під час перебування в кишечнику, при цьому ферменти зберігали протеолітичну активність у кишечнику протягом 2 год. Ці результати вказують на ефективність суміші мікробних ферментів, яку слід використовувати як добавку для перетравлення їжі в людей із порушеннями травлення та/або ЕНПЗ. Окрім того, переважне перетравлення їжі в шлунку забезпечить добре перетравлений хіміс дванадцятипалої кишки, що запобігає розладу травлення та відчуттю переповнення шлунку [8].

В Україні суміш мікробних ферментів представлена засобом Панжест (Pangest) із системою доставки «капсула в капсулі», яка використовується для захисту ферментів і дає змогу доставляти ферменти в певні відділи шлунково-кишкового тракту. Зовнішня капсула розпадається після потрапляння в шлунок, де травні ферменти, обрані для вивільнення в шлунку, розщеплюють їжу на менш складні та легше засвоювані поживні речовини. Ці ферменти активні та стабільні в умовах кислого рН шлунку. Внутрішня капсула виготовлена з рослинного полімеру, розпадається в кишечнику. Унікальні полімерні властивості розроблені для протистояння кислим умовам шлунку та захищають внутрішню капсулу від розпаду та вивільнення її вмісту до потрапляння в тонкий кишечник. Отже, весь вміст ферментів внутрішньої капсули потрапляє в тонкий кишечник, де вони стимулюють перетравлення їжі замість ферментів ПЗ. Ферменти

відібрані таким чином, щоб забезпечувати їхню активність у діапазоні рН тонкого кишечника. Панжест містить ліпазу (3200 од. у зовнішній, 4500 од. Міжнародної федерації фармацевтики – у внутрішній капсулі), амілазу (1720 і 2250 од. декстринізації відповідно), глюкоамілазу (11,2 та 6 од. вимірювання амілоглюкозидази), мальтодекстрин, α -галактозидазу (62,5 од. вимірювання активності галактозидази у внутрішній капсулі), протеазу 3,0 (62,5 од. вимірювання спектрофотометричної кислоти протеази), протеазу 4,5 (2496 од. вимірювання гемоглобіну на основі тирозину в зовнішній капсулі та 500 – у внутрішній), протеазу 6,0 (1500 од. вимірювання гемоглобіну на основі тирозину), нейтральну протеазу (по 1500 од. мікробної протеази).

Попереднє перетравлення їжі в шлунку запобігає розвитку розладів шлунку та відчуття переповнення, оскільки належний добре засвоюваний хіміс буде доставлений до тонкого кишечника. Застосування травних ферментів збільшує засвоєння жиру та запобігає порушенню засвоєння поживних речовин у пацієнтів із розладами ПЗ, як-от муковісцидоз.

У ході дослідження ліполітичної ефективності було доведено, що ферменти Панжест є ефективнішими в перетравленні жиру, ніж тваринний панкреатин. Відзначено посилення ліполізу на вході у дванадцятипалу кишку в 19 разів. Що стосується перетравлення вуглеводів, то амілаза та глюкоамілаза продемонстрували активність у кислих умовах шлунку. Як і очікувалося, тваринний панкреатин був неактивний за цих умов рН, оскільки його доставка відбувалася в кишковорозчинних гранулах, щоб уникнути інактивації кислотою. Гліколіз, індукований

ферментами Панжест, розпочинався через 20 хв після прийому їжі, а через 2 год у шлунку він був у 7 разів ефективнішим, аніж у разі використання тваринного панкреатину. Ефективність протеолізу під впливом ферментів Панжест відзначалася протягом 2 год травлення в шлунку. У кишечнику ферменти зберігали протеолітичну активність протягом іще 2 год.

Отже, клінічна ЕНПЗ виникає, коли секрет ПЗ не підтримує нормальну функцію травлення, що призводить до порушення всмоктування поживних речовин та інших симптомів, як-от діарея, що впливає на якість життя й у підсумку зумовлює недоїдання. Корекція вищевказаних порушень подеколи може не лише сприяти зменшенню проявів зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності, а й запобігати їй загостренню.

Результати останніх досліджень доводять, що ферменти мікробного походження є ефективнішими, зберігають свою стабільність в умовах нагрівання й інактивації шлунковою кислотою й активні за ширшого діапазону рН порівняно з травними ферментами тваринного походження. При цьому завдяки ферменту α -галактозидазі зменшується утворення кишкових газів після прийому їжі з високим вмістом клітковини. Дослідження *in vivo* на тваринах і результати клінічних досліджень показали ефективність і безпечність використання ферментів мікробного травлення для усунення ЕНПЗ. Варто враховувати, що пацієнту з ЕНПЗ важливо також змінити спосіб життя (наприклад, припинити вживати алкоголь і курити) [9].

Список літератури знаходиться в редакції.

3y

ПАНЖЕСТ®
PANGEST

Фармак

Працює у лужному рН*

Працює у кислому рН*

КАПСУЛА В КАПСУЛІ*

Комплекс із 8 ферментів*

Ретельно підібрані з урахуванням їх активності при різних значеннях рН шлунково-кишкового тракту*

*Інструкція з використання дієтичної добавки Панжест.
Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 04.08.2021.
Виробник: AORA Хелс С.Л. Ц/Фарадей 7, 28049 Мадрид, Іспанія/AORA HEALTH S.L. C/Faraday 7, 28049 Madrid, Spain для АТ «Фармак», Україна.
УКР/ПРОМО/12/2021/ДД/ПНТ/ДМ/002

Запалення і здоров'я в сімейній медицині: від теорії до практики

11 грудня відбулася знакова подія для лікарів загальної практики, терапевтів і педіатрів. На конференції «Запалення і здоров'я в сімейній медицині: від теорії до практики», що була організована Українською академією біологічної медицини (м. Київ), виступали вітчизняні науковці, практичні лікарі, а також провідний науковий координатор Heel Константин Чеснулявичус. Ключовим акцентом заходу стало розуміння того, що запалення – це насамперед біологічно виправдана захисна реакція організму у відповідь на патогенні впливи. Якщо ця реакція не завершується фізіологічним шляхом, відбувається хронізація процесу, і тоді запалення із захисного механізму перетворюється на типовий патологічний процес. Тому в медичній практиці важливо застосовувати препарати, що підтримують в організмі баланс регуляції про- та протизапальних цитокінів для максимально ефективного реалізації процесів саногенезу, відновлення структури пошкоджених тканин.



Як модератор заходу слово мала **віцепрезидент Асоціації сімейних лікарів Тернопільської області, доктор медичних наук, професор Лілія Степанівна Бабінець**, яка наголосила на тому, що запалення є ключовим патологічним процесом у розвитку більшості захворювань, з котрими щодня стикаються лікарі первинної медичної допомоги. Дуже важливим є розуміння того, що запорука успішної терапії – завершення запалення фізіологічним шляхом. Тому «героєм» конференції став препарат Траумель С (TM Heel, Німеччина), що має 85-річну історію успіху в корекції запальних захворювань різного генезу. Унікальна технологія препарату з використанням надмалих доз діючих речовин дозволяє цьому лікарському засобу діяти на рівні медіаторів і відновлювати баланс регуляції в організмі. Цю тему продовжила **завідувачка дитячого гастроентерологічного центру м. Києва, кандидат медичних наук Надія Євгенівна Зайцева**, розкривши підходи до профілактики та біорегуляційної корекції вікозалежних захворювань.



Старший медичний радник із системної біології та медицини, провідний науковий координатор Heel GmbH Константин Чеснулявичус представив результати новітніх досліджень із використанням сучасних методів молекулярної біології щодо механізму дії препарату Траумель С на рівні пророзрішувачих медіаторів запального процесу.



Досвідом біорегуляційного підходу до реабілітації та лікування постгіпоксичних уражень центральної нервової системи в новонароджених поділилася **професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, доктор медичних наук Юлія Дмитрівна Годованець**.

Перинатальна гіпоксія (ПГ) – патологічний стан в організмі плода та/або новонародженого, який з'являється внаслідок нестачі кисню. Цей розлад є одним із головних причин розвитку гіпоксично-ішемічної та неонатальної енцефалопатії, а також порушень психомоторного розвитку дітей. В основі патогенезу ПГ лежить зниження кисневого забезпечення тканин до рівня, недостатнього для підтримки повноцінного метаболізму та структури клітин, що зумовлює енергодефіцит і розлади гомеостазу. Складна мережа взаємодіючих молекулярних каскадів, включаючи ексайтотоксичність, оксидативний стрес і запалення, вносить свій вклад у поступовий розвиток патерну загибелі нейронів, що спостерігається в новонароджених після перенесеної гіпоксії / асфіксії.

Невідкладна допомога при гострій кисневій недостатності базується на своєчасному проведенні первинної реанімації новонароджених у пологовій залі. Для цього забезпечують адекватну легеневу вентиляцію (підтримують pO_2 на рівні 60-80 мм рт. ст., а pCO_2 – на рівні 35-40 мм рт. ст.), забезпечують стабільний рівень

системної та церебральної гемодинаміки, відновлюють об'єм циркулювальної крові, попереджають набряк мозку, судомний синдром і корегують метаболічні розлади.

Хоча вдосконалення інтенсивної терапії збільшило частоту виживання новонароджених, недостатнє запобігання розвитку неврологічних наслідків погіршило показники захворюваності серед дитячого та дорослого населення. Такі невідповідні результати стали приводом для розроблення інноваційних підходів, які базуються на поліпшенні авторегуляції організму й орієнтовані на усунення порушень у біологічних системах. Ці ідеї відображаються в біорегуляційній системній медицині, метою якої є підвищення ефективності лікування пацієнтів шляхом підтримки й активації власних сил організму. З огляду на ці принципи терапія гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку новонароджених має спрямовуватися на відновлення енергетичного потенціалу клітин шляхом реактивації ензимних систем циклу Кребса, припинення «кисневого голодування» клітин та олушення рН матриксу.

Для проведення патогенетично обґрунтованого лікування ПГ із метою усунення метаболічних наслідків гіпоксичного синдрому, поліпшення ранньої постнатальної адаптації та попередження виникнення функціональної й органічної патології ЦНС у новонароджених доцільно використовувати Траумель С, а також Церебрум композитум Н. Ефективність цих лікарських засобів, розроблених фармацевтичною компанією Heel, дозволяє застосовувати їх для корекції психомоторного розвитку та стимуляції дистальних аналізаторів (тактильного й слухового). Введення цих комплексних антигемотоксичних препаратів знижує ризик появи затримки психомоторного розвитку в 3 рази ($p < 0,05$), а їхнє додаткове призначення в комплексі терапевтичного лікування підвищує його ефективність у 2,5 рази.

Здоров'я дитини та якість життя в майбутньому визначаються механізмами формування адаптації організму після пологового стресу, тому до програми реабілітації дітей з наслідками хронічної гіпоксії необхідно додавати Траумель С і Церебрум композитум, які мають хорошу переносимість навіть при внутрішньовенному введенні.



Про безпеку плацентарної дисфункції (ПД), її вплив на здоров'я майбутньої дитини, шляхи лікування та профілактики цього стану розповіла **завідувачка кафедри № 1 акушерства та гінекології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Лариса Михайлівна Маланчук**. Доповідка зазначила, що розвиток плаценти розпочинається з перших днів після запліднення і проходить 3 стадії. Первинні ворсини формуються із протоплазматичних виросків трофобласту, тоді як вторинні врастають у сполучну тканину. Однак повноцінну функцію виконують зрілі васкуляризовані ворсини. В основі плацентогенезу лежить гестаційна трансформація спіральних артерій (ГТСА), котра проходить 2 хвилі інвазії (спершу – в ендометральний сегмент, згодом – у міометральний). ГТСА відбувається під впливом гуморальних та імунних змін під час вагітності; характеризується збільшенням просвіту, потовщенням стінок

маткових судин унаслідок дезорганізації гладком'язових клітин, достатньої інвазії інтерстиціального трофобласту, а також заміни ендотелію ендотрофобластом, а м'язової стінки – фібриноідом і трофобластом. У разі порушення ГТСА розвивається ПД, зумовлена морфофункціональними змінами в матково-плацентарному кровообігу; водночас не забезпечуються на достатньому рівні транспортна, трофічна, ендокринна, захисна, газообмінна й імунна функції плаценти.

На ризик розвитку ПД впливають генетичні, епігенетичні, зовнішні чинники, загальний стан здоров'я майбутньої матері. Внаслідок дії несприятливих впливів утворюються трофобластичні проангіогенні та прозапальні фактори, які запускають каскад патогенетичних механізмів аномальної васкуляризації. Що більшим є ризик розвитку ПД, то вищою буде частота «великих акушерських синдромів». Зазвичай ці симптомокомплекси пов'язані зі ступенем ремоделювання спіральних артерій, адже часткове ремоделювання небезпечно передчасними пологоми, передчасним розривом плідних оболонок, затримкою росту плода, а повна його відсутність – з обструктивним ураженням (невиношуванням, прееклампсією, відшаруванням плаценти, загибеллю плода).

Для уникнення цих загрозливих ускладнень при хронічній ПД необхідне застосування нових особливих підходів. У цьому разі біорегуляційні препарати Heel дозволяють ліквідувати несприятливі наслідки патологічної васкуляризації. Зокрема, Коензим композитум завдяки вмісту проміжних каталізаторів циклу Кребса й Убіхінон композитум, до складу якого входять хінони та коферменти дихального ланцюга мітохондрій, здатні усувати гіпоксію. Крім того, вони проявляють метаболічну, антиоксидантну, детоксикаційну, репаративну та протизапальну дію. Такий засіб, як Оваріум композитум регулює роботу гіпофізарно-яєчникової системи, відновлює фізіологічні процеси гормональної регуляції, нормалізує трофічні й обмінні реакції у жіночому організмі. Також при ПД важливо приймати препарати, які чинять ангіопротекторний, венозотонічний, судинорозширювальний та ангіоспастичний ефект. Досягти цих бажаних впливів допоможе Плацента композитум.

Варто наголосити, що застосування препаратів Heel є украй необхідним не лише в разі появи ПД під час вагітності, а й на етапі її планування з метою профілактики небезпечних для плода станів.



Директор Медичного центру сімейної та відновлювальної медицини UBI Марина Анатоліївна Гулій наголосила на тому, що сьогодні, як ніколи, важливим є персоналізований підхід до організму людини. В сучасній медицині є реальні інструменти, що дозволяють

лікарю цілісно оцінити процеси, котрі відбуваються в організмі людини, і розробити найдоцільнішу схему корекції виявлених порушень у кожному конкретному випадку. Всі захворювання в організмі починаються з дисрегуляції на рівні медіаторів – сигнальних молекул. Саме ці месенджери забезпечують комунікацію інтегративних систем організму (імунної, нервової, ендокринної) із соматичними клітинами. У разі дисбалансу антагоністичних впливів різних медіаторів порушуються зворотні зв'язки між клітинами та інтегративними системами. Структури

отримують «викривлені» сигнали, і розвивається патологія. В основі будь-якого захворювання лежать 5 типових патологічних процесів, а саме: запалення, ендогенна інтоксикація (недостатність детоксикаційних механізмів), порушення імунного статусу, метаболізму та енергетичного забезпечення. Своєчасне виявлення типових патологічних процесів та оцінка ступеня їх вираженості мають неабияке значення на всіх етапах медичної допомоги: в рамках терапії, профілактики та реабілітації. Системний аналіз стандартних показників загального та біохімічного досліджень крові в розрізі інтегральних гематологічних індексів дозволяє виявити наявність та/або вираженість типових патологічних процесів. Комплексна оцінка стану організму з визначенням типових патологічних процесів – це золотий діагностичний стандарт, доступний кожному лікарю. Такий підхід особливо цінний у реабілітації пацієнтів після тяжких захворювань, коли скарг вже немає і, по суті, немає певного діагнозу, проте інтенсивність деяких патологічних процесів може зберігатися і стати причиною розвитку хронічної патології, ускладнень, супутніх захворювань. Розуміння вираженості типових патологічних процесів дає можливість лікарю скласти персоналізовану схему корекції виявлених порушень з урахуванням потреб організму. Корекція за допомогою біорегуляційного підходу дозволяє відновити баланс регуляції на рівні медіаторів і максимально ефективно запустити власні механізми саногенезу в організмі. М.А. Гулій розповіла про те, що біорегуляційний підхід передбачає призначення пацієнтам різних ін'єкційних методик для якісного одужання і відновлення функціональних можливостей організму. Біопунктура – метод, що дозволяє втамувати больові синдроми, локальну симптоматику й «прицільно» відновлювати тканини різних органів. Інфузійна терапія з препаратами Heel, амінокислотами, фітозасобами дає можливість корегувати вираженість типових патологічних процесів. Ступенева аутогемотерапія з препаратами Heel застосовується для реактивації імунної системи.



Завідувачка неврологічного відділення КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», лікар вищої категорії Лариса Олександрівна Вакулєнко висвітлює роль методу біопунктури за больових синдромів і вегетативних дисфункцій. Спікерка наголо-

сила, що біль – це природний захисний сигнал організму про небезпеку. Після вичерпання фізіологічної сигнальної функції він набуває статусу хвороби. Однак вплив на ноцицептивну систему іноді використовується з метою лікування, що можливо завдяки біопунктурі – ін'єкційній методиці введення біорегуляційних препаратів підшкірно, внутрішньопідшкірно, внутрішньом'язово в специфічні тригерні точки або зони Захар'їна – Геда. Терапевтичний ефект цієї маніпуляції базується на зв'язку сегментів спинного мозку із внутрішніми органами. Введення комплексних біорегуляційних препаратів Heel за біопунктури ефективно усуває запаморочення судинної етіології, головний біль напруги, мігрень. Засоби Heel доцільно застосовувати для прицільного впливу на уражені органи при захворюваннях шлунка, печінки, жовчовивідних, сечовивідних шляхів для швидкого втамування локальної симптоматики, збільшення періоду ремісії, профілактики загострень.

Концепція біорегуляційної медицини та створені на її принципах комплексні препарати Heel відкривають нові можливості для лікування запалення. Ці засоби, впливаючи малими дозами, сприяють активації детоксикації та оптимізації процесу саморегуляції, не пригнічуючи при цьому природних захисних механізмів.

Гіготувала **Олеся Андронік**



Ревмопроби: клінічне значення та трактування

Питання своєчасного коректного скринінгу та фармакотерапії ревматологічних хвороб незмінно турбують клініцистів усього світу, що обумовлено значною медико-соціальною значимістю захворювань як ревматичного, так і неревматичного генезу. Відповіді на них значною мірою залежать від досягнень фундаментальних наук у галузях імунології, молекулярної біології та генетики.

Соціальна актуальність ревматології як науки зумовлена значною розповсюдженістю, ураженням осіб усіх вікових груп, прогресувальним перебігом зі схильністю до хронізації, ранньої втрати працездатності, інвалідизації та скороченням тривалості життя. Кількість ревматологічних пацієнтів у країні корелює з її економічним розвитком, станом соціально-побутових умов та дотриманням правил особистої гігієни.

Згідно з останніми статистичними даними, причиною 30% випадків фізичної непрацездатності та 10% загальної інвалідності є ревматичні хвороби.

В Україні та світі спостерігається зростання епідеміологічних ревматологічних показників здебільшого за рахунок підвищення виявлення захворювань суглобів, дисплазій та системних хвороб сполучної тканини, а також системних васкулітів.

Невипадково таку дилему й актуальну тематику розкрили в рамках реалізації наукового симпозиуму з міжнародною участю «Хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів із позицій МКХ-11», що відбувся 2-3 грудня у Львові.

Питання специфічної діагностики та коректного трактування отриманих результатів були висвітлені керівником Центру ревматології клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ), терапевтом вищої кваліфікаційної категорії, Заслуженим лікарем України, доктором медичних наук, професором Іриною Юрївною Головач.

Для верифікації ревматологічного діагнозу пацієнта, симптоматики автоімунного чи запального характеру рекомендовано визначити т. зв. ревмопроби, що передбачає проведення комплексу імунологічних аналізів крові, які дозволяють виявити наявність ревматоїдного фактора (РФ), антитіл до стрептолізину О, визначити рівень С-реактивного білка (СРБ) плазми, вміст фібриногену та дослідити циркулювальні імунні комплекси.

Дослідження білків гострої фази запалення в контексті ревматологічних захворювань надає можливість оцінити ступінь активності запального процесу при первинному візиті та спрогнозувати ймовірний перебіг захворювання.

СРБ має особливе місце серед усіх білків гострої фази завдяки високій чутливості та специфічності при запальному, травматичному, некротичному процесі. Окрім того, це найдослідженіший біомаркер, який сприяє взаємодії гуморального та клітинного імунітету. Відомо, що концентрація головного реактанту гострої фази запалення стрімко підвищується в 10-100 разів протягом перших 4-6-8 год і повертається до норми через 5-10 днів після усунення запалення, тоді як ШОЕ знижується тільки через 2-4 тиж.

СРБ був відкритий Tilet і Francis у 1930 році в плазмі крові хворих на пневмококову пневмонію й отримав свою назву завдяки здатності зв'язувати та утворювати преципітати з полісахаридами пневмококів. СРБ є глікопротеїном, що виробляється печінкою, синтез якого збільшується вже через 6 год від початку запального процесу та досягає свого максимуму протягом 24-48 год. Найвищі рівні СРБ спостерігаються при бактеріальній інфекції, тоді як за вірусної рівень СРБ зазвичай не перевищує 20 мг/л. Концентрація СРБ зростає також у випадку некрозу тканин (наприклад, при інфаркті міокарда, некрозі, гострому ушкодженні клітин, опіках та хірургічному втручанні). СРБ є α-глобуліном із молекулярною масою ≈110 000-140 000 Да, що складається з 5 ідентичних субодиниць, з'єднаних нековалентними зв'язками у вигляді циклічного пентаедра; в нормі він присутній у плазмі в невеликій кількості до 1 мг/л у дорослих та до 0,3 мг/дл у дітей відповідно.

Ініціація синтезу СРБ активується після зв'язування із чужорідним білком. СРБ секретується клітинами печінки при гострій фазі запалення, клітинами міокарда – за інфаркту міокарда, в адипоцитах – у разі ожиріння, в атеросклеротичних бляшках – як маркер прогресування атеросклерозу завдяки здатності білка підтримувати його основну патогенетичну ланку – хронічне системне запалення.

Таблиця. Біомаркери ревматологічних захворювань	
Автоантитіла	РФ, антиЦЦП, антиЦМВ, антифосфоліпідні антитіла, антинуклеарний фактор, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла
Маркери запалення	СРБ, феритин, кальпротектин, прокальцитонін
Цитокіни	ФНП, ІЛ-1, ІЛ-1ра, ІД-2, ІД-2Р, ІЛ-6, 4, 8, 17, 12/23, ІНФ-γ, α, VEGF pCD40L, хемокіни, адипокіни
Субпопуляції лімфоцитів	CD3+, CD4+, CD8+, HLA-DR+, CD19+, CD56+, CD69+, CD4+CD25+Foxp3+
Імуноглобуліни, кріоглобуліни	IgA, IgM, IgG, IgG4
Компоненти комплементу	C1q, C3, C4, C5b-9, C4d, C3b, C1-інгібітор
Генетичні маркери	HLA B27, DR4
Маркери метаболізму хрящової та кісткової тканин	Остеокальцин, остеопротегерин, піридинолін та деоксипіридинолін сечі, CrossLap, P1NP, RANKL



І.Ю. Головач

Помилково негативні результати можуть спостерігатися при лікуванні глюкокортикоїдами й антибіотиками, а також у пацієнтів із нефротичним синдромом.

Підвищення рівня АСЛ-О часто асоціюється із хронічним перебігом хронічного тонзиліту, стрептококових захворювань шкіри, патологією печінки, а також при атеросклерозі, гіпер- і парaproтеїнеміях.

Техніка взяття мазка та транспортування клінічного матеріалу до лабораторії істотно впливають на чутливість методу. Крім того, лабораторії можуть використовувати різні методики при визначенні титру АСЛ-О, тому й результати можуть варіювати.

Епідеміологічний зв'язок між стрептококовою інфекцією та псоріазом уперше згадується в 1916 році в звіті Winfield, який описав випадок виникнення псоріазу після гострого тонзиліту. Н. Whyte та R. Vaughan за результатами свого дослідження роблять висновок про позитивний ефект тонзилектомії на перебіг псоріазу, а також рівень титрів АСЛ-О у 3 пацієнтів із краплеподібною формою псоріазу.

Відповідно до теорії мімікрії, стрептококи, що живуть на тонзиллярному епітелії, активують інтерферон-γ-позитивні клітини, CD8+-клітини шкіри, запускаючи механізм, схожий на мімікрію. Мімікрія пов'язана зі схожістю епітеліальних кератиноцитів 14, 16, 17 і білка М, який є фактором вірулентності стрептокока. Кератиноцити 16 і 17 особливо часто присутні в псоріатичних вогнищах, що спричиняє молекулярний мімікрійний каскад.

В умовах помірного клімату в зимово-весняний період ≈20% дітей шкільного віку можуть бути безсимптомними носіями глоткової стрептококової інфекції, на тлі якої можливий розвиток інтеркурентного вірусного фарингіту. Така мікст-інфекція при лабораторному обстеженні може надавати хибнопозитивні результати гіпердіагностики стрептококового тонзиліту й фарингіту.

Маркером ревматоїдного артриту є т. зв. РФ (автоантитіла класів IgA, IgG, IgM). Однак РФ має низьку специфічність і може визначатися не лише при ревматоїдному артриті, а й за інших вірусних і автоімунних захворювань – патології печінки, особливо при біліарному цирозі печінки, туберкульозі, саркоїдозі, ендокардиті, сепсисі, онкологічних захворюваннях лімфоми, системному червоному вовчаку, хворобі Шегрена, системній склеродермії тощо.

Згідно зі статистикою, 5-7% населення можуть бути безсимптомними носіями РФ.

РФ здебільшого належить до IgM і являє собою антитіла до власних (але видозмінених під впливом патогенної мікрофлори) Ig G. У гострому періоді захворювання РФ виробляється клітинами запальної сировальної оболонки. При потрапленні до кровоносного русла утворюються активні імунні комплекси (антиген-антитіла), які ушкоджують саму оболонку суглобів і стінки кровоносних судин. При хронізації патологічного процесу РФ секретується вже не тільки сировальною оболонкою, а й кістковим мозком, селезінкою, лімфовузлами, ревматоїдними вузликами тощо.

Дослідження РФ у ревматології проводять з метою верифікації ревматоїдного артриту та синдрому Шегрена, а також для диференційної діагностики з іншими формами артриту й захворюваннями зі схожою маніфестацією. Аналіз обов'язково проводиться натще; рекомендується утриматися від куріння щонайменше за 30 хв до проведення дослідження.

До факторів, що можуть впливати на рівень РФ у плазмі, належать:

- ✓ вік – що старший пацієнт, то вищим є ризик хибнопозитивного результату;
- ✓ підвищений СРБ у гострий період запального процесу;
- ✓ наявність в організмі антитіл до вірусних білків;
- ✓ активні алергічні процеси;
- ✓ порушення процесу забору крові медичним працівником;
- ✓ порушення правил підготовки до венепункції пацієнтом.

Позитивний РФ може спостерігатися за низки захворювань, як-от ендокардит, бореліоз (хвороба Лайма), інфекційний мононуклеоз, хронічний гепатит, тромбофлебіт, сифіліс, туберкульоз, інші гранулематозні захворювання, пневмоконіозонкологічні процеси, макроглобулінемія (хвороба Вальденстрема), вірусні інфекції.

Істинні біомаркери ревматологічних захворювань, які використовує сучасний ревматолог, наведено в таблиці.

Саме на визначенні цих специфічних біомаркерів ґрунтуються діагнози ревматологічних, імунопроліферативних, автоімунних захворювань.

Підготувала Світлана Семенчук

Дослідження антиалергійних ефектів локального лізоцимвмісного антисептика в хворих на хронічний тонзиліт і фарингіт

Відомо, що при запальних захворюваннях слизової оболонки ротоглотки (фарингіт) або за тонзиліту часто спостерігаються прояви алергічних реакцій негайного чи уповільненого типів на мікробні, харчові та інші антигени (Дюговская Л.А., 1986; Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., 2005, 2010; Brandtzaeg, 2003). Є дані (Mayer, 2006; Мельников О.Ф. і співавт., 2017) про активну участь структур лімфоцитарного кільця в процесах формування оральної толерантності, особливо на харчові антигени (білки яєць, шоколад, цитрусові).

За лікування зазначених захворювань (особливо в стадії загострення) застосовуються різні антисептичні / знеболювальні засоби: від рослинних екстрактів, настоянок до антибіотиків і локальних антисептиків, серед яких препарат Лізак посідає особливе місце завдяки широкому спектру проти-запальних та антибактеріальних механізмів (Марушко Ю.В. і соавт., 2013; Мельников О.Ф. і соавт., 2013, 2014, 2017).

Лізак – комбінований препарат із вираженою місцевою антисептичною, антибактеріальною і протигрибковою дією, до складу якого входять деквалінію хлорид, що чинить антисептичну дію за рахунок денатурації та полімеризації білків і ферментів-збудників. Ще однією складовою препарату є лізоцим мукополісахарид (ефективний до грам-позитивних бактерій, частково – до грам-негативних бактерій, вірусів і грибів). За останні десятиріччя було встановлено, що препарат руйнує аденовіруси 2 типу, герпесу 2 типу (Мельников О.Ф. і співавт., 2016), активно впливає на активацію імункомпетентних клітин лімфоїдного типу.

Імуноактивність препарату дозволяє зробити припущення, що він може опосередковано впливати як на формування, так і на прояви алергічних реакцій, крім того, в реалізації реакцій імунітету й алергії беруть участь майже однакові клітини та цитокіни. Ці припущення обумовили мету випробувань – дослідити вплив препарату на рівень реакцій негайного типу (системно) при хронічному фарингіті / хронічному тонзиліті, а також реакцій уповільненого типу (системно і в змішаній слині) при проведенні монотерапії препаратом у разі загострення зазначених захворювань.

Матеріали та методи

Пацієнтів для досліджень обирали за анамнезом щодо алергічних реакцій та рівнів реактивів у сироватці крові. Загалом було проведено 92 відбіркового обстеження; 24 пацієнтів залучили для подальшої роботи, 12 з яких мали прояви алергії на харчові продукти (переважно цитрусові, какао), а 13 хворих свідчили про наявність реакції на полімікробні лізати та підвищену чутливість до антигенів стрептокока гемолітичного (М-протеїн або антистрептолізин-О, АСЛ-О). Крім того, 9 практично здорових людей склали групу контролю.

Монотерапію препаратом Лізак проводили протягом 5 днів по 5 таблеток/день з рівними інтервалами (впродовж 10 год). Зразки крові (з ліктьової вени) і ротоглоткового секрету брали перед початком дослідження та через 1 тиждень після його завершення; їх дублювали й витримували в пробірках Eppendorf (по 0,5 мл у кожній) за температури <25 °С у морозильній камері типу Ardo (Італія).

Наявність реактивів класів Е, G4 в крові понад норму може свідчити про підвищений рівень алергічного фону, зміни їхнього вмісту в крові – про ефективність терапевтичних заходів (або про підсилення рівня сенсibilізації). Визначення рівня цих імуноглобулінів проводилося за допомогою ІФА-методу з використанням наборів «Хема Медіка» (РФ) та аналізатора StatFax 2100 (США). Алергічні реакції уповільненого типу визначали за допомогою реакції гальмування лейкоцитів крові нормальних донорів.



О.Ф. Мельников

Результати

Було встановлено, що рівні IgE в крові підвищені в хворих на хронічний тонзиліт і хронічний фарингіт, котрі мали алергічні реакції на мікробні та харчові алергени, порівняно зі здоровими донорами (група контролю), а рівні IgG4 в крові достовірно ($p < 0,05$) були підвищені лише в хворих, які мали прояви харчової алергії (рис. 1, 2).

Після прийому препарату Лізак достовірно (на 50%) зниження загального рівня IgE в крові обстежених було виявлено лише за мікробної алергії. Що стосується змін вмісту IgG4, то зміни за рівнем цього білка були недостовірними; спостерігалася тенденція в бік зниження показника при харчовій алергії (табл. 1).

Можна припустити, що зниження рівня загального імуноглобуліну класу Е може бути пов'язано зі зниженням рівня мікробного навантаження після прийому препарату; це можна визначити за рівнем антимікробних антитіл у крові. Було проведено визначення вмісту АСЛ-О та протеогліканів *Klebsiella* в крові. Встановлено, що вміст АСЛ-О суттєво знизився, тоді як аглютинувальні антитіла до протеогліканів *Klebsiella* змінювалися на рівні тенденції до зниження (табл. 2).

Дані про наявність системної або місцевої (у слині) повільної гіперчутливості були отримані після визначення рівня гальмування міграції клітин крові (лейкоцитів) здорових осіб із капілярів (скло «Пірекс») під дією антигенів сироватки чи слини обстежених (табл. 3). З результатів досліджень зрозуміло, що лише під дією антигенів слини (але не сироватки) визначено її інгібувальну дію на лейкоцити. Це дозволяє вважати, що в слині обстежених наявний фактор гальмування міграції типу LIF (Мельников О.Ф., Заболотный Д.И. і соавт., 2017). Монотерапія препаратом Лізак супроводжувалася зниженням рівня інгібування міграції клітин із капілярів, тобто зниженням концентрації LIF у слині.

Отже, в результаті проведення досліджень встановлено, що під дією препарату Лізак зафіксовано зниження рівня сенсibilізації до мікробних антигенів, зокрема стрептококової групи. Практично монотерапія цим препаратом не впливала на прояви харчової алергії. Можна припустити, що позитивний ефект від дії препарату пов'язаний з його вираженою антибактеріальною спрямованістю щодо широкого спектра мікроорганізмів ротоглотки (Марушко Ю.В. і співавт., 2013). Дані наших досліджень опосередковано свідчать про те, що ефект може бути вираженим щодо гемотоксичних антигенів стрептокока.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на хронічний тонзиліт і хронічний фарингіт частіше (ніж у практично здорових людей) визначаються сенсibilізація до мікробних антигенів і підвищення в крові імуноглобулінів класу Е.
2. Уповільнена гіперчутливість у вигляді LIF у хворих при цих захворюваннях частіше виявляється локально в ротоглотковому секреті.
3. Монотерапія препаратом Лізак хворих на хронічний тонзиліт і хронічний фарингіт знижує прояви алергії на мікробні алергени у вигляді зниження вмісту імуноглобулінів класу Е та гемотоксичного антигена гемолітичного стрептокока (АСЛ-О) в крові.
4. Монотерапія препаратом Лізак також була ефективною щодо проявів уповільненої гіперчутливості в ротоглотці у вигляді зниження в змішаній слині активності LIF.

Список літератури знаходиться в редакції.

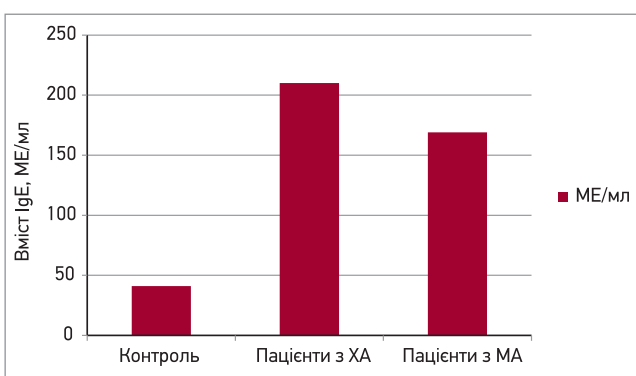


Рис. 1. Вміст реактивних IgE в сироватці крові хворих на мікробну та харчову алергію, а також пацієнтів контрольної групи

Примітки: ХА – харчова алергія; МА – мікробна алергія.

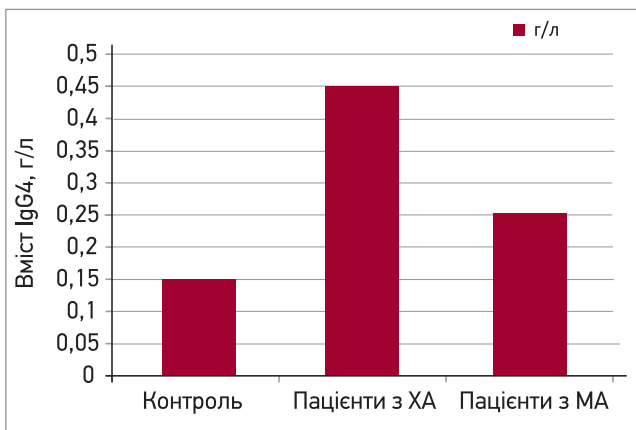


Рис. 2. Вміст IgG4 в сироватці крові хворих на мікробну та харчову алергію, а також пацієнтів контрольної групи

Примітки: ХА – харчова алергія; МА – мікробна алергія.

Фактор інгібування лейкоцитів (LIF) продукується *de novo* при контакті мононуклеарів з алергеном – що більшою є його продукція, то вище рівень гальмування руху лейкоцитів із капілярів (індекс гальмування лейкоцитів рухається до 0). Нами був застосований капілярний тест визначення гальмування міграції згідно з рекомендаціями О.Ф. Мельникова (1981) та Blank (1987). Під час визначення рівня LIF слину використовували як змішаний антиген чи застосовували полімікробний лізат як змішаний антиген мікробів (препарат ОМ-85) або брали суміш алергенів курячого білка, цитрусових, какао. При визначенні рівня в крові АСЛ-О застосовували латексний тест із реактивами фірми «Гранум» (Україна), а під час визначення титрів антитіл до протеогліканів *Klebsiella pneumoniae* – аглютинаційний тест із латексом, кон'югований з мікробним антигеном; реакцію ставили відповідно до рекомендацій виробника «Латест» (РФ). Статистичну обробку матеріалів проведено із застосуванням параметричного t-критерію Стюдента згідно з рекомендаціями А.М. Герасимова (2007).

Таблиця 1. Зміни у вмісті реактивних імуноглобулінів у крові пацієнтів із харчовою та мікробною алергією				
Визначення	Харчова алергія		Мікробна алергія	
	IgE	IgG4	IgE	IgG4
До (М)	210,5	0,58	165,8	0,32
Після (М)	166,2	0,38	80,2	0,30
Відносні зміни, %	-21%	-35%	-51%	-7%
p	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Примітки: М – середнє значення; p – достовірність у групі.

Таблиця 2. Зміни у вмісті антитіл до мікробних антигенів у крові пацієнтів із мікробною алергією після прийому препарату		
Групи	АСЛ-О, МО	Протеоглікани <i>Klebsiella</i> , Log2-титру антитіл
До (М)	410±25	2,8±0,4
Після (М)	200±30	2,2±0,4
p	=0,05	>0,05

Примітки: М – середнє значення; p – достовірність у групі.

Таблиця 3. Рівні гальмування міграції (%) клітин крові здорових донорів під впливом антигенів сироватки крові та слини обстежених		
Групи	Сироватка	Слина
До (М)	21,5±4,5	28,2±2,2
Після (М)	20,0±5,0	18,0±2,4
p	>0,05	0,05

Примітки: М – середнє значення; p – достовірність між групами.

Лізак

Фармак

від болю в горлі тільки так!



Лізак чинить:

- ◆ Місцеву противірусну дію ¹
- ◆ Протизапальну дію ¹
- ◆ Антибактеріальну дію ¹
- ◆ Протигрибкову дію ¹
- ◆ Сприяє регенерації пошкодженої слизової оболонки ²
- ◆ Підвищує неспецифічну опірність організму ¹

¹ інструкція для медичного застосування препарату «Лізак»

² медична газета Здоров'я України, тематичний номер Пульмонологія Алергологія Риноларингологія №3, вересень 2011, Ю.В. Марушко, д.м.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; О.Ф. Мельников, д.м.н., професор, ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка» НАМН України; О.С. Мовчан, Н.А. Зелена, дитяча поліклініка №1 Святошинського району м.Києва

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП № UA/10649/01/01, № UA/10651/01/01, № UA/10650/01/01, № UA/16033/01/01 (наказ МОЗ України від № 2109 від 17.10.2019). Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/06/2021/ЛІЗ/ДМ/001

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

Ніжний до шкіри, нещадний до інфекції

ВІРУСИ

БАКТЕРІЇ

ГРИБКИ

- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ**

Детальніше на сайті



*Інструкція для медичного застосування препарату. **Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями; легко змивається водою. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезинфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

