



Кандидат медичних наук
Олександр Фролов

**Синкопальні стани:
диференційна діагностика
й алгоритм надання допомоги**

Читайте на сторінці **43**



Доктор медичних наук, професор
Вікторія Сергієнко

**Езетиміб в оптимальній гіполіпідемічній
терапії у хворих на цукровий діабет:
узгоджені позиції та дискусійні питання**



Читайте в рубриці **Ендокринологія**
на сторінці **10**



Ад'юнкт-професор
Джаванбахт Араш

**Інновації в лікуванні
посттравматичного
стресового розладу**

Читайте на сторінці **48**



Victoza®
ВІКТОЗА® ліраглутид

Три доведені переваги Віктоза®



**Зниження
кардіо-
васкулярних
ризиків^{1, 2}**



**Суттєве
зниження
HbA_{1c}³⁻⁹**



**Істотне
зниження
маси тіла³⁻⁹**



**Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу^a
За рекомендаціями ADA 2022 слід обрати арГПП-1,
перш ніж призначити інсулін, коли це можливо.¹⁰**

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІКТОЗА® (VICTOZA®)***

Реєстраційне посвідчення № UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017.

Склад: діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Клінічні характеристики. Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контролюваного цукрового діабету II типу у дорослих, підлітків та дітей віком від 10 років доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза - 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно і з сульфонілсечовиною. Порушення метаболізму і живлення. Розлади нервової системи. Розлади травної системи. Розлади серцево-судинної системи. Розлади імунної системи. Інфекції та інвазії. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Розлади з боку печінки та жовчних проток. Лабораторні дослідження. Термін придатності. 30 місяців. Після першого застосування - 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C - 8°C) подальше від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C - 8°C). Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордиск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду.** 20.01.2021

а. Під "Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу" мається на увазі лікування недостатньо контролюваного цукрового діабету II типу у дорослих. ADA — American Diabetes Association; арГПП-1 — агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.

*Ново Нордиск. ** Віктоза®. *** Інформацію подано скорочено.

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

Посилання:

- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІКТОЗА® (VICTOZA®)
- Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel group, open-label trial. Int J Clin Pract. 2011;65(4):397-407. 4. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomised controlled clinical trial. Diabetes Care. 2016;39(9):1501-1509.
- Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Lancet. 2013;381(9861):117-124.
- Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al; Harmony 7 Study Group. Once-weekly abiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(4):289-297.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet. 2009;374(9683):39-47.
- Dungan KM, Provedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2014;384(9951):1349-1357.
- Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet. 2010;375(9724):1447-1456.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. Diabetes Care. 2022;45 (Suppl.1):S125-S143.

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ^{1,2}

 Зменшує продукцію глюкози печінкою³

 Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику³

 Покращує утилізацію глюкози
тканинами³

 Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів³

 Покращує активність
усіх відомих
транспортів глюкози³



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ A10B A02.

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемію.

Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Спосіб застосування та дози: Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). **Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами:** Початкова доза становить 1 таблетку вкриту плівковою оболонкою 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 г на добу) можливо замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 500мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою Сіофор® 1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3г, розподілена на 3 прийоми. **Комбінація з інсуліном:** Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові. **Діти:** Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном. Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500мг або 850мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів СІОФОР® 500 та СІОФОР® 850, затверджених наказом МОЗ України №2280 від 07.10.2020, зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022, СІОФОР® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02.12.2020.

Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.

1. Адаптовано з: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586–1593.

2. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020, 43 (Suppl. 1), S98-S110.

3. Інструкція для медичного застосування препаратів СІОФОР® 500, СІОФОР® 850, СІОФОР® 1000.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.



Оновлення позиції експертів Primary Care Diabetes Europe за 2022 рік:

підходи до фармакологічного лікування коморбідних пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу на первинній ланці

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу та пов'язані з ним супутні захворювання стають чимраз поширенішими, тоді як схеми глікемічного контролю постійно ускладнюються. У багатьох країнах світу лікування більшості пацієнтів із ЦД 2 типу здійснюється в закладах первинної медичної допомоги. На тлі постійного зростання кількості доступних варіантів цукрознижувальної терапії лікарі первинної ланки часто стикаються з труднощами у виборі лікування таких пацієнтів, а це геть не сприяє оптимізації ведення таких хворих і часто призводить до терапевтичної інертності. Оновлена позиція експертів Primary Care Diabetes Europe (PCDE) пропонує лікарям первинної ланки просту пацієнторієнтовану клінічну модель прийняття рішень із практичними рекомендаціями щодо лікування. Експерти припускають, що пацієнти з дуже високим серцево-судинним ризиком можуть отримати потенційну користь від раннього призначення комбінації метформіну з новими групами препаратів – агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (інГКТ-2), які продемонстрували свої кардіо- та нефропротекторні ефекти в клінічних дослідженнях.

ЦД 2 типу можна успішно контролювати та запобігати пов'язаним із ним ускладненням, особливо за своєчасної діагностики та лікування. Відсутність належного контролю захворювання часто призводить до розвитку тяжких і загрозливих для життя ускладнень, включаючи хронічну хворобу нирок (ХХН), ампутації, сліпоту та серцево-судинні захворювання (ССЗ) [8, 9]. Мультиморбідність є реальністю для переважної більшості пацієнтів із ЦД 2 типу. ССЗ вражають приблизно 30% таких осіб [10] і є основною причиною захворюваності та смертності [5, 10]. Отже, комплексний план лікування діабету має обов'язково включати заходи щодо запобігання розвитку та прогресуванню ускладнень [11-13].

Існує чимала кількість високоякісних, науково обґрунтованих рекомендацій щодо лікування ЦД 2 типу, які набули значного поширення. Незважаючи на те що ці рекомендації мали неабиякий вплив на прийняття рішень у клінічній практиці, вони можуть бути занадто детальними та складними для лікарів первинної ланки.

Оновлена позиція експертів PCDE має на меті надати простий і прагматичний інструмент для клініцистів первинної ланки медичної допомоги й інших медичних працівників у всьому світі для фармакологічного лікування людей із ЦД 2 типу й іншими супутніми захворюваннями. Вона передбачає пацієнторієнтований підхід до прийняття клінічних рішень і дещо відрізняється від більшості чинних національних і міжнародних рекомендацій. Зокрема, пропонує новий підхід до стратифікації ризику та практичні рекомендації, які можна широко впроваджувати в різних системах первинної медичної допомоги, що дасть змогу пацієнтам отримати належну допомогу та запобігти розвитку пов'язаних із діабетом ускладнень. Оновлена позиція експертів PCDE не покликана замінити загальновизнані національні та міжнародні рекомендації, а фокусує увагу лікарів первинної ланки на наданні допомоги пацієнтам із ЦД 2 типу високого ризику. Крім того, цей консенсусний документ привертає більшу увагу до серцевої недостатності (СН) і кардіоренального синдрому як серйозних супутніх ускладнень.

Рекомендації щодо лікування, стратифіковані за ризиком
Прихильність до лікування та здорового способу життя

Прихильність до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу надзвичайно важлива, оскільки пов'язана з кращим контролем

глікемії, нижчими показниками смертності та госпіталізації [49]. Метааналіз досліджень, які оцінювали прихильність до лікування та припинення прийому пероральних цукрознижувальних препаратів, показав, що прихильність була неоптимальною із загальною часткою пацієнтів, які дотримувалися лікування, 67,9%. Частота припинення лікування становила 31,8% (від 17,0 до 46,7%) у 7 оцінених дослідженнях, а середня прихильність – 56,2% (від 46,1 до 66,3%) у 6 оцінених дослідженнях [50]. У метааналізі Khunti та співавт. було виявлено, що в осіб із доброю прихильністю до лікування частота випадків госпіталізації була на 10% нижчою, а рівень смертності від усіх причин на 28% нижчий порівняно з групою з поганою прихильністю до терапії [49]. Ще одне дослідження Anderson і співавт. показало, що вподобання пацієнтів стосовно лікарських засобів визначаються передусім чинниками зручності, а не ефективності та безпеки. Результати дослідження показали відносну важливість таких чинників у ранговому порядку: частота дозування (41,6%), вид доставки (35,5%), частота нудоти (10,4%), зміна ваги (5,9%), зміна рівня HbA_{1c} (3,6%) і частота гіпоглікемії (3,0%) [57].

У систематичному огляді та метааналізі 19 проспективних досліджень Schlesinger і співавт. повідомили, що дотримання здорового способу життя (наприклад, переважно сприятлива дієта, фізична активність, відмова від куріння, помірне споживання алкоголю та нормальна вага) знижує ризик розвитку ЦД 2 типу на 78% (оцінено 14 досліджень) і смертності на 57% (оцінено 5 досліджень) порівняно з низьким рівнем дотримання здорового способу життя. Зниження ризику розвитку ЦД 2 типу на 32% (від 28 до 36%) і смертності на 21% (від 15 до 26%) можна пояснити дотриманням кожного додаткового чинника здорового способу життя [56].

Модифікація способу життя

У рамках терапії першої лінії всім пацієнтам із ЦД 2 типу слід запропонувати індивідуальне та комплексне консультування щодо способу життя, включаючи контроль ваги, фізичну активність, дієтичне харчування та відмову від куріння. Усі цілі щодо контролю глікемії та способу життя мають бути розроблені й узгоджені спільно пацієнтом і лікарем. Із пацієнтами, яким важко досягти цільових показників глікемії, питання терапевтичної модифікації способу життя та дотримання цих заходів слід обговорювати під час поточних контрольних візитів що 3-6 міс. Навчання

та підтримка самоконтролю є ключовими для того, щоб допомогти пацієнтам досягти хороших результатів контролю захворювання [54, 58, 59].

Метформін

На додаток до ведення здорового способу життя пацієнти з нещодавно діагнованим ЦД 2 типу мають почати отримувати метформіном як фармакологічну терапію першої лінії. У систематичному огляді та метааналізі, опублікованому 2021 року, зазначається, що препарати метформіну тривалішої дії (тобто форми пролонгованого й уповільненого вивільнення) є однаково ефективними щодо контролю глікемії порівняно з препаратами негайного вивільнення [60].

Клініцисти мають понад 60 років досвіду використання метформіну, тому його переваги та недоліки добре вивчені [61]. Метформін є економічно обґрунтованим варіантом зниження рівня глікемії, пов'язаним із втратою ваги та меншою кількістю епізодів гіпоглікемії порівняно з інсуліном або препаратами сульфонілсечовини [11-13]. Існують дані, які свідчать про користь метформіну для серцево-судинної системи в пацієнтів з інфарктом міокарда [58, 63]. Втім, інформації щодо довгострокового впливу метформіну на зниження ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу наразі недостатньо [64]. Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язані з прийомом метформіну, розвиваються майже у 25% пацієнтів (переважно в літніх людей) [65]. У багатьох пацієнтів ці побічні ефекти можна успішно пом'якшити шляхом ретельного титрування дози метформіну [66].

Останнім часом з'являються докази на користь одночасного застосування другого цукрознижувального лікарського засобу разом із метформіном як стартової терапії ЦД 2 типу [67-69].

Щоб уникнути терапевтичної інертності, подвійну терапію слід розглянути через 3 міс після початку лікування метформіном. Рішення про те, чи починати подвійну терапію, має враховувати індивідуальні характеристики пацієнта та цілі лікування. Якщо використовується подвійний підхід до терапії, пацієнти із серцево-судинними або нирковими захворюваннями можуть отримати додаткові переваги завдяки застосуванню препаратів, які знижують ризик серцево-судинних подій або покращують ниркові параметри на ранніх етапах лікування. Якщо під час встановлення діагнозу ЦД 2 типу обрано монотерапію метформіном, слід ретельно спостерігати за пацієнтами й інтенсифікувати лікування через 3 міс після початку прийому метформіну, якщо індивідуальні цілі глікемії не досягнуті та щоб уникнути терапевтичної інертності [74]. У пацієнтів, які отримують подвійну терапію та не досягають цілей лікування, слід ретельно розглянути додаткову інтенсифікацію для кращого контролю глікемії.

Оцінка ризику в пацієнтів із ЦД 2 типу

ССЗ (ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання та захворювання периферичних артерій) є одним з найпоширеніших супутніх захворювань у разі ЦД 2 типу та розвиваються майже в третини цих пацієнтів [5, 10]. Розуміння складного патофізіологічного зв'язку між ССЗ та ЦД 2 типу є корисним для клініцистів і має враховуватися при виборі найбільш оптимального й ефективного

Продовження на стор. 4.

Оновлення позиції експертів Primary Care Diabetes Europe за 2022 рік: підходи до фармакологічного лікування коморбідних пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу на первинній ланці

Продовження. Початок на стор. 3.

лікування. Більшість людей із ЦД 2 типу мають гіперглікемію, гіперліпідемію, артеріальну гіпертензію та надмірну вагу, що створює значний ризик ССЗ. Тому рекомендації щодо діабету та стратегії втручання потребують інтенсифікованого підходу до лікування, щоб зменшити ризик пов'язаних із діабетом ускладнень [11-13, 76].

Урахування всіх серцево-судинних чинників ризику є критично важливими для визначення ймовірності ССЗ. Коли стратегії первинної профілактики не дають очікуваних результатів, важливими стають заходи вторинної профілактики, зосереджені на ранньому виявленні ССЗ із метою збереження якості життя пацієнта [77].

Експерти PCDE пропонують прагматичний, заснований на фактичних даних інструмент стратифікації серцево-судинного ризику, що включає доповнення настанов Американського коледжу кардіології (ACC) / Американської кардіологічної асоціації (AHA), схвалених Американською діабетичною асоціацією (ADA), а також скеровують лікарів первинної ланки у виборі лікування пацієнтів із ЦД 2 типу.

Обґрунтування критеріїв ризику

Наявність ССЗ в анамнезі є одним із найширше визнаних і важливих предикторів серйозних серцево-судинних подій (MACE) [80]. Також сильними незалежними предикторами MACE в осіб із ЦД 2 типу є зниження оцінної швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і альбурії [81]. Крім того, є дані, які свідчать, що ЦД 2 типу з раннім початком є агресивною формою захворювання з погляду серцево-судинного ризику [82], а пацієнти молодшого віку на момент встановлення діагнозу мають набагато вищий серцево-судинний ризик порівняно зі здоровими особами такого самого віку [83]. Отже, пацієнти із ЦД 2 типу, що відповідають будь-якому з перелічених критеріїв, вважаються групою **дуже високого серцево-судинного ризику**.

Оскільки ЦД 2 типу сам собою вважається основним чинником ризику ССЗ, то решта пацієнтів, які не відповідають цим критеріям, вважаються групою **високого серцево-судинного ризику**.

Хворі з дуже високим серцево-судинним ризиком

Відомо про зв'язок між зниженням рівня глюкози та ризиком розвитку ССЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу [84]. Хоча дослідження ACCORD показало, що інтенсивна цукрознижувальна терапія не забезпечує статистично значущого зниження несприятливих серцево-судинних наслідків, новіші дослідження продемонстрували зв'язок між зниженням HbA_{1c} і зменшенням частоти серцево-судинних подій (переважно завдяки використанню препаратів, які сприяють зменшенню ризику гіпоглікемії) [86-92]. Потрібно враховувати, що епізоди тяжкої гіпоглікемії, які іноді можуть виникати внаслідок жорсткого контролю цільових показників глікемії, є доволі сильним предиктором несприятливих серцево-судинних подій і смертності [93]. Проте деякі метааналізи та довгострокові спостереження свідчать про помірне зниження ризику певних макросудинних подій у пацієнтів, які довгостроково отримували інтенсивну цукрознижувальну терапію [66, 94, 95].

Пацієнти з атеросклеротичними ССЗ (ACC3)

ACC3 є основною причиною захворюваності та смертності пацієнтів із ЦД 2 типу [97]. У разі діагностики ACC3 варто віддавати перевагу цукрознижувальній терапії, яка не тільки зменшує рівень HbA_{1c}, але й дає змогу контролювати ACC3 та запобігати їх подальшому прогресуванню, знижувати ризик госпіталізації через СН і захворювання нирок, а також смертність пацієнтів. Лікування пацієнтів із підвищеним ризиком інсульту також має включати адекватний контроль артеріального тиску [98].

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з ACC3

- Розгляньте можливість стартової терапії з комбінації метформін + iНГКТ-2/арГПП-1, а не поетапно (Е).
- Метформін як терапія першої лінії (А).
- iНГКТ-2 чи арГПП-1 із доведеною серцево-судинною користю як терапія другої лінії (А).
- Використовуйте базальний інсулін з обережністю, якщо інші варіанти не дали результатів і цільовий рівень глікемії не досягнуто (Е).

Літери А-Е позначають рівень доказів відповідно до системи класифікації ADA, де А – чіткі докази з добре проведених узагальнених рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які мають відповідну потужність, зокрема: 1) докази з добре проведеного багатоцентрового дослідження або метааналізу, який включав оцінки якості; 2) переконливі неекспериментальні докази; 3) підтверджувальні докази з добре проведених РКД, які мають відповідну потужність; В – підтверджувальні докази з добре проведеного когортного дослідження чи дослідження типу «випадок – контроль»; С – підтверджувальні докази з погано контрольованих або неконтрольованих досліджень або суперечливі докази з вагою доказів, що підтверджують рекомендацію; Е – висновок експерта.

Пацієнти із серцевою недостатністю

СН стає дедалі поширенішим супутнім захворюванням, пов'язаним із ЦД 2 типу (діагностують приблизно в 40% пацієнтів, середній показник виживаності становить лише близько 4 років) [115-117]. Підвищений ризик розвитку СН у пацієнтів із ЦД 2 типу пов'язують із ширшим використанням інсуліну та поганим контролем глікемії [118]. Незважаючи на несприятливий прогноз, ефективних варіантів лікування СН досі не розроблено [109, 119, 120]. Пацієнтам із ЦД 2 типу в разі виявлення СН рекомендують застосування такої схеми цукрознижувальної терапії.

Рекомендації щодо лікування хворих на СН

- Розгляньте можливість стартової терапії з комбінації метформін + iНГКТ-2, а не поетапно (Е).
- Метформін як терапія першої лінії (А).
- iНГКТ-2 як терапія другої лінії (А).
- Уникайте піоглітазону (А) та саксагліптину (А), використовуйте базальний інсулін з обережністю (В).

Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю

ХХН розвивається у 25-40% осіб із ЦД 2 типу [152, 153]. Це пов'язують із високою чутливістю мікроциркуляторного русла нирок до шкідливого впливу гіперглікемії, що призводить із часом до розвитку ниркової недостатності [154]. Важливо, що ХХН накладає певні обмеження на цукрознижувальну терапію, що ускладнює контроль глікемії [155]. Незважаючи на те що ці пацієнти мають дуже високий серцево-судинний ризик, лікарів заохочують обирати жорсткі глікемічні цілі лікування, щоб сповільнити прогресування мікросудинних уражень [156]. Пацієнти з діабетом, які мають низькі показники ШКФ, характеризуються вищою смертністю, ніж пацієнти з іншими серцево-судинними чинниками ризику [157].

Висновки

Останніми роками спостерігалася величезна кількість нових варіантів лікування ЦД 2 типу. Хоча існують докладні вказівки, які допомагають фахівцям ознайомитися з нюансами лікування ЦД 2 типу, мало настанов спрямовано на те, щоб допомогти лікарям первинної ланки орієнтуватися у варіантах терапії, кількість яких зростає. Цю оновлену позицію було розроблено, щоб надати практичні поради лікарям первинної ланки медичної допомоги з метою забезпечення найкращої можливої допомоги всьому спектру пацієнтів із ЦД 2 типу.

Стаття друкується в скороченні.

Seidu S. et al. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. Primary Care Diabetes. 2022 Apr; 16 (2): 223-244.

Переклад з англ. В'ячеслав Килимчук

Рекомендації щодо лікування хворих на ХХН

- Розгляньте можливість стартової терапії з комбінації метформін + iНГКТ-2, а не поетапно (Е), відповідно до затверджених обмежень дози та показань залежно від ШКФ.
- Метформін як терапія першої лінії, якщо ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² (А).
- iНГКТ-2 як терапія другої лінії (діапазон ШКФ – згідно з місцевими рекомендаціями) (А), навіть якщо захворювання добре контролюється лише метформіном (Е).
- арГПП-1 як терапія третьої лінії або якщо попереднє лікування не переноситься (А), потім інгібітор дипептидилпептидази-4 – iДПП-4 (А).
- Зменште дозу глінідів і зменште дозу або припиніть використання похідних сульфонілсечовини, якщо ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м², для зниження ризику гіпоглікемії (А).

Пацієнти з високим серцево-судинним ризиком

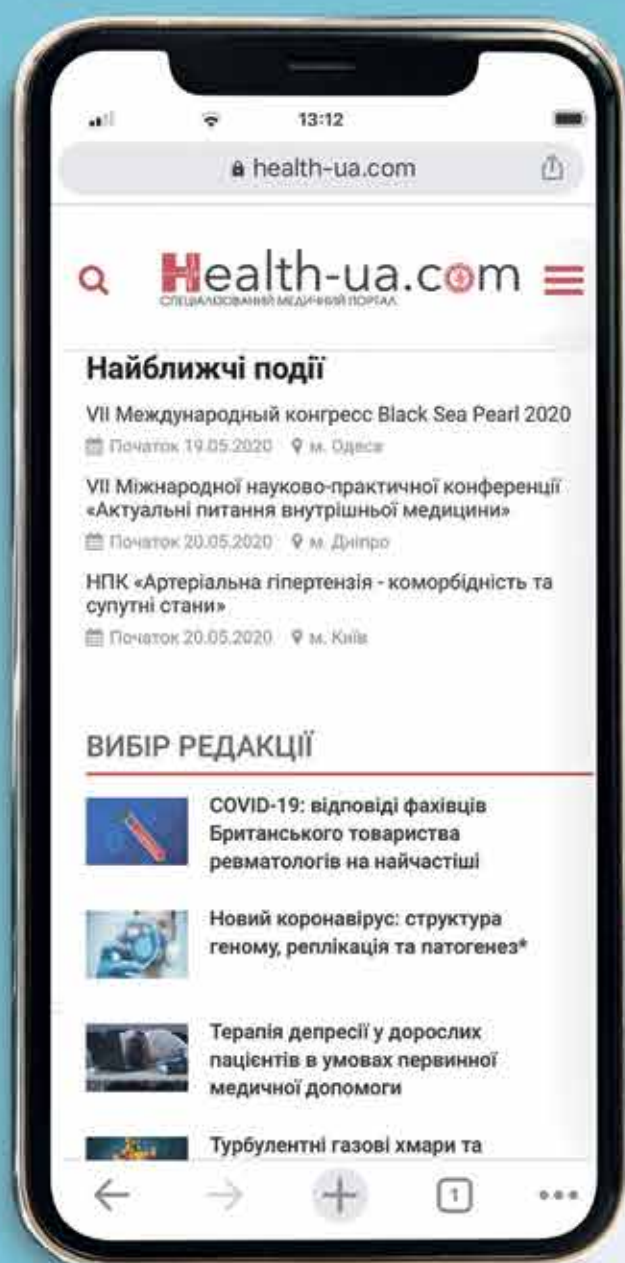
Оскільки ЦД 2 типу сам собою вважається основним чинником ризику ССЗ, решта пацієнтів із ЦД 2 типу, але без встановленого ССЗ, із ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м², нормоальбурією та віком понад 40 років на момент встановлення діагнозу вважаються такими, що мають високий серцево-судинний ризик. Окрім того, хворі на ЦД 2 типу також можуть мати додаткові серцево-судинні чинники ризику, включаючи надмірну вагу / ожиріння [173]. Пацієнти із ЦД 2 типу та без ССЗ, але з високим серцево-судинним ризиком становлять приблизно половину хворих на ЦД 2 типу, яких лікують у закладах первинної медичної допомоги.

Рекомендації стосовно лікування пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком

- Розгляньте можливість початку застосування метформіну + iНГКТ-2/арГПП-1/iДПП-4 замість поетапного призначення (Е).
- Метформін як терапія першої лінії (А).
- iНГКТ-2, арГПП-1 або iДПП-4 як терапія другої лінії, коли вартість не є надмірною (А). Перевагу віддають iНГКТ-2 чи арГПП-1 із доведеною користю для серцево-судинної системи (Е).
- Препарати сульфонілсечовини або глініди нового покоління, коли вартість ліків має бути мінімізована (А).
- Піоглітазон у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки й коли домінує резистентність до інсуліну (А).
- Базальний інсулін, коли досліджувалися інші методи лікування та не досягнуто цільових показників глікемії (Е).
- Повна базально-болюсна терапія інсуліном лише в крайньому разі (Е).

Health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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



ЗМІСТ



ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Оновлення позиції експертів Primary Care Diabetes Europe

за 2022 рік: підходи до фармакологічного лікування коморбідних
пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу на первинній ланці

S. Seidu, X. Cos, S. Brunt та ін. 3-4

Вітамін D в ендокринології 8-9

Езетиміб в оптимальній гіполіпідемічній терапії

у хворих на цукровий діабет: узгоджені позиції

та дискусійні питання

В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко 10-13

Початкова ін'єкційна терапія при цукровому діабеті 2 типу:

ключові міркування при виборі між агоністами рецепторів

глюкагоноподібного пептиду-1 та інсуліном

A. Alexopoulos, J.B. Buse 14-15

ВИДАТНА ПОСТАТЬ

Справа життя Гедеона Ріхтера

продовжує служити людству 20-21

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Добро завжди на часі 22-23

Обґрунтування відсутності горіння

в системах нагрівання тютюну

М. Нордлунд, Т. Власійчук 38-39

Новини МОЗ 44

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Препарати кальцію в профілактиці

та лікуванні остеопорозу 25

Ефективність і переносимість екстракту чебрецю

та плюща BNO 1200 при відповідальному самолікуванні

гострого кашлю: обсерваційне дослідження

П. Кардос, К.Б. Бітнер, Я. Зайбел та ін. 34

D₃



РП МОЗ України № UA18050/01/03 від 23.04.2020.

Ще більше сонячного вітаміну!



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

«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. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор	В'ячеслав Килимчук	Літературне редагування / коректура: Анастасія Божко Ірина Колесник Дизайн/верстка: Юлія Фітісова Олена Дудко Наталія Дехтяр-Дігузова
Випусковий редактор	Галина Теркун	
Менеджер із реклами	Зоя Маймескул	
Контактні телефони		Адреса для листування
Редакція	+380 (44) 521-86-86	04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Відділ маркетингу	+380 (44) 521-86-93	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
		Газету віддруковано в ТОВ «РЕАЛ ПРИНТ»,
Відділ передплати.....	+380 (44) 364-40-28	01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, будинок 27, оф.10.
		Підписано до друку серпень 2022.
		Замовлення № 1500922. Тираж 28 000 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 10.05.2022 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

ЗМІСТ

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Сухість у носі. Що робити?

Ф.Б. Юрочко, Д.Б. Копанська 27

Від отоскопії до лікування

Ф.Б. Юрочко, Д.Б. Копанська 28-30

Стратегія відкладеної антибіотикотерапії:

міф чи можливість?

В.І. Попович..... 32

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Постковідний когнітивний дефіцит:

патогенетичні основи та можливості корекції..... 37

КАРДІОЛОГІЯ

«Квартет» прямих пероральних антикоагулянтів

у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь.

Практичні аспекти застосування едоксабану

О.В. Срібна41-42

Синкопальні стани: диференційна діагностика

й алгоритм надання допомоги

О.І. Фролов43-44

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Тривога під час війни та її наслідки..... 46-47

Інновації в лікуванні посттравматичного

стрессового розладу

Дж. Араш..... 48-49

Вітаміни групи В у лікуванні хронічного болю:

чи варто їх застосовувати?

О.О. Клекот 50

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Алгоритми лабораторної діагностики порушень

у системі гемостазу

О.О. Мельник..... 35

Вітамін D в ендокринології

Учені вже виявили й описали безліч плейотропних ефектів вітаміну D. У тому числі вони дають підстави вважати його значущим для оптимальної роботи багатьох органів і систем організму людини гормоном. Останні експериментальні дані показали, що низький рівень вітаміну D тісно пов'язаний з ендокринними захворюваннями, як-от цукровий діабет (ЦД), захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), ожиріння, полікістоз яєчників тощо.

Поширеність у світі D-дефіцитів вражає. В Україні лише 3,3% населення мають нормальний рівень вітаміну D, 14,9% – недостатній, а 81,8% людей живуть із його дефіцитом.

Вітамін D є секостероїдом, який відрізняється від більшості інших вітамінів, оскільки він також синтезується в організмі шкірою, нирками та печінкою й у невеликих кількостях необхідний для життя. Існує безліч доказів різних ефектів вітаміну D, окрім його відомого впливу на метаболізм кальцію.

Вітамін D та цукровий діабет 1 й 2 типів

Наукові дані підтвердили зворотну залежність між концентраціями 25-дигідроксिवітаміну D (25(OH)D) та ризиком розвитку ЦД 1 й 2 типів. Оскільки β -клітини підшлункової залози, які продукують гормон інсулін, також мають рецептори до вітаміну D, вчені довели в експерименті, що він має пряму захисну дію на клітини підшлункової залози й органи-мішені ЦД – печінку, нирки, серце й імунні клітини, запальні макрофаги, дендритні та Т-клітини.

Дослідження вітаміну D і ЦД 1 типу продемонстрували:

- з погляду профілактики добавка вітаміну D₃ по 2000 МО щодня знижує ризик розвитку ЦД 1 типу в дітей на 80%;
- споживання вітаміну D у ранньому дитинстві пов'язане зі зниженням ризику розвитку ЦД 1 типу (дані метааналізу обсерваційних досліджень).

Проте, навіть якщо додавання вітаміну D не усуне маніфестацію діабету, а лише відстрочить її, це матиме велике значення для здоров'я.

Щодо ЦД 2 типу вчені з'ясували, що вплив вітаміну D на глікемію опосередковується прямим і непрямим впливом на три різні шляхи:

- секреція інсуліну;
- чутливість до інсуліну;
- системне запалення.

Вітамін D і діабетична периферична нейропатія

Нейропатія є одним із найважливіших ускладнень діабету. Згідно з останніми даними дефіцит вітаміну D може відігравати певну роль у розвитку та прогресуванні діабетичної нейропатії. Крім того, терапевтичні добавки вітаміну D можуть покращити цей стан.

У дослідженні типу «випадок – контроль» (150 випадків діабетичної нейропатії та 600 випадків контролю) спостерігався нелінійний зв'язок між 25(OH)D у сироватці крові та симптоматичною діабетичною периферичною нейропатією (ДПН). Порівняно з особами з достатнім (30–40 нг/мл) рівнем 25(OH)D пацієнти з його дефіцитом (<20 нг/мл) мали більший ризик розвитку симптоматичної ДПН. Водночас пацієнти з рівнем 25(OH)D >40 нг/мл мали підвищений ризик симптоматичної ДПН порівняно з особами з його достатнім рівнем (відношення шансів 4,29; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,59–11,55). Ці результати свідчать, що вітамін D слід контролювати та ретельно оцінювати.

Численні дослідження довели, що дефіцит вітаміну D відіграє значну роль у розвитку та перебігу ДПН у пацієнтів із ЦД 2 типу. В одне з них були включені хворі на ЦД з Єгипту з (n=40) і без (n=20) ДПН, а також 30 здорових осіб контрольної групи. ДПН класифікували як хворобливу або безболісну.

В іншому дослідженні, проведеному у Франції, Skalli та співавт. оцінювали концентрацію вітаміну D у сироватці крові в пацієнтів із ЦД 2 типу з ДПН і без нього. Пацієнти з ДПН були старшими та мали більшу тривалість діабету, а також меншу концентрацію вітаміну D. Крім того, відсоток пацієнтів із дефіцитом вітаміну D (<20 нг/мл) був помітно вищим у підгрупі з ДПН.

Перехресне дослідження за участю 136 осіб вивчало зв'язок між рівнем 25(OH)D та мікросудинними ускладненнями при ЦД 2 типу. Дослідники дійшли висновку, що дефіцит вітаміну D слід розглядати як незалежний чинник ризику ДПН. Кореляція між низьким рівнем вітаміну D і мікросудинними ускладненнями була підтверджена й у наступному звіті.

У нещодавньому дослідженні було оцінено вплив добавок вітаміну D на мікроциркуляцію та симптоми ДПН і маркери запалення в пацієнтів із ЦД 2 типу. Терапія високими дозами вітаміну D була пов'язана зі зниженням концентрації прозапального інтерлейкіну-6 у сироватці крові та підвищенням концентрації протизапального інтерлейкіну-10 у сироватці крові, й ці ефекти були пов'язані з покращенням перебігу ДПН і мікроциркуляції шкіри.

Вітамін D та діабетична виразка стопи

З огляду на недавній метааналіз даних із 10 досліджень дефіцит вітаміну D відіграє значну роль у виникненні діабетичної виразки стопи. Метааналіз включав дані пацієнтів із діабетом із (n=817) і без (n=827) діабетичної виразки стопи. Поширеність тяжкого дефіциту вітаміну D (<10 нг/мл) була значно більшою в пацієнтів із виразкою стопи порівняно з пацієнтами без неї (52,5% [95% ДІ 0,453–0,596; I²=56,5%] проти 23% [95% ДІ 0,155–0,312; I²=75,3%]). Ускладнення діабетичної стопи, ймовірно, пов'язані з дефіцитом вітаміну D. Ці дані підвищують імовірність того, що добавки вітаміну D можуть бути корисними для запобігання ускладненням діабетичної стопи або для їх полегшення завдяки ранозагоювальній дії вітаміну D.

Зв'язок між вітаміном D і щитоподібною залозою

Наявність прямих молекулярних взаємодій між вітаміном D та ЩЗ досі недостатньо вивчена. Піонерські дослідження ще 1980-х років показали, що вітамін D може відігравати певну роль у захворюваннях ЩЗ. Тоді як було добре встановлено, що 1,25(OH)₂D₃ істотно підвищує концентрацію кальцію та фосфору в сироватці крові, Sauters, досліджуючи гризунів у 1980 році, продемонстрував, що гіперкальціємія пригнічує вироблення тиреотропного гормону й тиреотропін-релізінг-гормону через дофамінергічні гальмування.

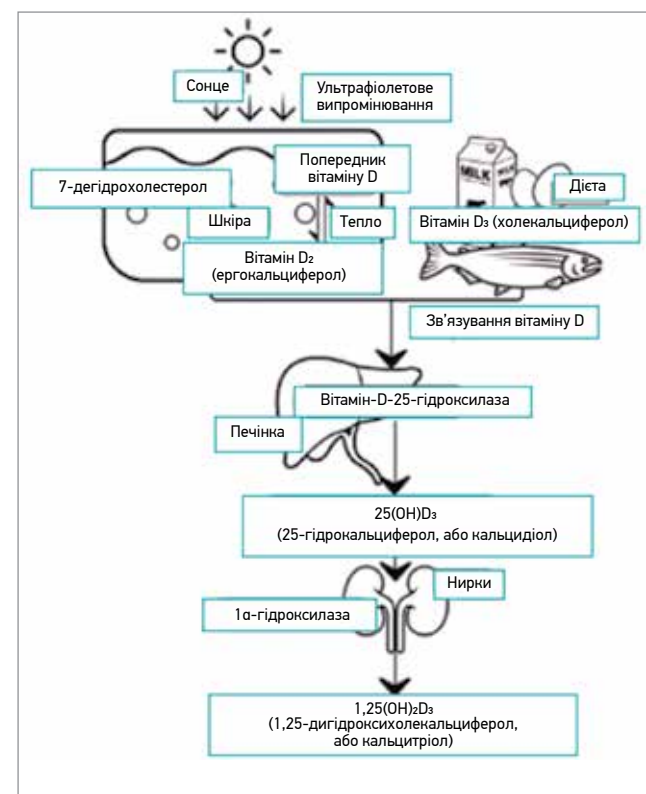


Рис. Метаболізм вітаміну D

Сьогодні поширеним є вторинний гіперпаратиреоз, який виникає на тлі певних дефіцитних станів, у тому числі дефіциту вітаміну D. У таких хворих підвищений рівень паратгормону чудово корегується лікувальними дозами препаратів вітаміну D, адже цей стан і виникає на тлі D-дефіциту.

Щодо остеопорозу, котрим часто ускладнюється вторинний гіперпаратиреоз, то лікування цього тяжкого захворювання також включатиме лікувальні дози препаратів вітаміну D, окрім препаратів кальцію та бісфосфонатів (за потреби).

Вітамін D й автоімунне запалення

Багато досліджень натякають на роль вітаміну D у розвитку автоімунних захворювань ЩЗ (АЗЩЗ), що й було підтверджено на моделях тварин. Мишам вводили внутрішньочеревно кальцитріол або без нього (0,1–0,2 мкг на кг маси тіла щодня) після попередньої сенсибілізації свинячим тиреоглобуліном. Порівняно з мишами, які отримували плацебо, тварини, які отримували неадекватні дози вітаміну D, показали зниження ступеня запалення ЩЗ.

Choi та співавт. досліджували регуляцію автоімунітету ЩЗ вітаміном D через естрогени в 6685 пацієнтів, які проходили регулярні медичні огляди, і повідомили про значно нижчі рівні 1,25(OH)₂D₃ у сироватці крові в жінок з АЗЩЗ у пременопаузі, але не в жінок у постменопаузі. Крім того, помітний зв'язок між низьким рівнем 1,25(OH)₂D₃ і збільшенням об'єму ЩЗ було виявлено в жінок із нещодавно діагностованою хворобою Грейвса. Це вказує на те, що статус вітаміну D може бути причетним до розвитку захворювання.

Було проведено кілька досліджень, які демонструють зв'язок між вітаміном D і захворюваннями ЩЗ у дітей. Samurda спробував розглянути взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і гіпотиреозом (ГТ) у дітей. Порівняно з контрольною групою відповідної статі та віку діти з нещодавно діагностованим ГТ мали нижчий рівень вітаміну D. Було показано, що низькі рівні вітаміну D у сироватці істотно взаємопов'язані з АЗЩЗ у когорті з 56 єгипетських дітей з АЗЩЗ та 56 здорових дітей контрольної

групи. Проте автори дійшли висновку, що рівень вітаміну D не є незалежним чинником ризику прогресування АЗШЗ до явного ГТ, і припустили, що індекс маси тіла може впливати на рівні $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у сироватці крові.

Rasataianu та співавт. дійшли висновку, що існує двонаправлений зв'язок між вітаміном D і системним запаленням у людей з ожирінням, що потенційно впливає на тяжкість і частоту ГТ. Та все ж Yasmeb ставить під сумнів більшість опублікованих даних, припускаючи вищі рівні $25(\text{OH})\text{D}$ у жінок із ГТ порівняно з контрольною групою. У чоловіків такої різниці не спостерігалось. Деякі дослідники стверджують, що дані, які вказують на важливість вітаміну D у розвитку АЗШЗ, є наслідком хвороби, а не її причиною. Bizzago та співавт. наголошують на можливості дефіциту вітаміну D внаслідок непрацездатності, пов'язаної з АЗШЗ, зменшення впливу сонячного світла (рис.), порушення всмоктування та використання кортикостероїдів. Збільшення жирової маси тіла внаслідок ГТ, а також інших супутніх автоімунних захворювань може призвести до недостатності вітаміну D при ГТ.

Слід також визнати, що АЗШЗ існує разом з іншими автоімунними захворюваннями, як-от целиакія. Целиакія спричиняє порушення всмоктування та дефіцит харчування, зокрема дефіцит вітаміну D, і пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інших автоімунних захворювань. Вплив безглютенової дієти на пацієнтів із ГТ був досліджений Krysiak і співавт. у 2018 році. Пацієнтам із ГТ з позитивними антитілами до транслугтамінази, але без симптомів целиакії, призначали безглютенову та глютену дієти. Лише в першій групі спостерігалися зниження титру антитіл і підвищення рівня вітаміну D. Альтернативна теорія полягає в тому, що низький рівень вітаміну D спричинений хронічною інфекцією внутрішньоклітинними бактеріями, які порушують метаболізм вітаміну, індуючи дисфункцію рецептора вітаміну D (VDR) усередині фагоцитів. Ця теорія підтверджується дедалі більшою кількістю доказів того, що АЗШЗ можна повернути шляхом поступового відновлення функції VDR за допомогою агоніста VDR олмесартану та субінгібіторних доз певних бактеріостатичних антибіотиків.

Вітамін D та рак щитоподібної залози

Кілька спостережних досліджень за участю людей дали суперечливі дані, що демонструють зв'язок між рівнем вітаміну D у сироватці крові та раком ШЗ. У канадському ретроспективному когортному дослідженні Roskies 2010 року 212 пацієнтів із зареєстрованими передопераційними рівнями $25(\text{OH})\text{D}$, які перенесли тиреоїдектомію, були розподілені з огляду на статус вітаміну D на осіб із дефіцитом або достатнім рівнем. У ході порівняння цих груп рівень злоякісності стрибає з 37,5 до 75%, що відповідає відносному ризику 2,0 (95% ДІ 1,07-2,66; $p=0,03$). Це спонукало авторів припустити, що дефіцит вітаміну D може бути першим модифікованим чинником ризику раку ШЗ. У турецькому дослідженні Sahin і співавт. низький рівень вітаміну D у сироватці крові було зареєстровано в 71% хворих на папілярну карциному ШЗ, але лише в 59% контрольної групи. Після регресійного аналізу автори виявили зв'язок між діаметром пухлини та логарифмічними концентраціями вітаміну D_3 ($p=0,04$). Позитивний зв'язок між високим споживанням вітаміну D і ризиком раку ШЗ було виявлено в перехресному когортному дослідженні «Вітаміни та спосіб життя».

Роль добавки вітаміну D

Вітамін D_3 – це природна форма вітаміну D, що утворюється у тварин і людей. Порівняно з вітаміном D_2 характеризується активністю, вищою на 25%. Активною формою є кальцитріол ($1,25$ -дигідроксивітамін D_3) – продукт двох послідовних гідроксилювань на рівні печінки та нирок.

Зростання кількості даних про зв'язок дефіциту вітаміну D із захворюваннями ШЗ викликало інтерес дослідників до вивчення використання добавок вітаміну D для профілактики та лікування захворювань ШЗ.

Krysiak і співавт. у когортному дослідженні припустили можливість додаткового впливу вітаміну D і селену на автоімунітет ШЗ. В іншому дослідженні автори також звернули увагу на значення симвастатину в посиленні ефекту вітаміну D на автоімунітет ШЗ у жінок із дефіцитом вітаміну D і ГТ. Шестимісячна терапія високими дозами аторвастатину пояснювалася зниженням титру антитіл до ШЗ лише в жінок із нормальним статусом вітаміну D. Це свідчить про те, що достатність вітаміну D опосередковано сприятливо впливає на автоімунну систему ШЗ.

Talaei та співавт. досліджували вплив добавок вітаміну D на функцію ШЗ у пацієнтів із ГТ і повідомили, що 12-тижневий прийом добавок

вітаміну D в осіб із первинним ГТ був пов'язаний із незалежним зниженням рівня тиреоїдного гормону в сироватці.

Висновки

Терапія вітаміном D може бути надійним варіантом лікування пацієнтів із діабетичними ускладненнями, але для підтвердження цих уявлень потрібні подальші дослідження.

Актуальність вітаміну D при АЗШЗ, ГТ і раку ШЗ привернула велику увагу. Прогностична роль вітаміну D при захворюваннях ШЗ потребує широкого дослідження, оскільки він може мати потенціал для пом'якшення захворювання, що епідеміологічно досить поширене.

Переважна кількість доказів вказує на кореляцію між дефіцитом вітаміну D і збільшеним ризиком ГТ, підвищених титрів антитіл до ШЗ та раку ШЗ. Згідно з наявними дослідженнями статус вітаміну D, поліморфізм рецепторів і ферменти, що беруть участь у його метаболізмі, відіграють незначну, але впливову роль у АЗШЗ. Імовірно, існує й динамічний зв'язок між тяжкістю хвороби Хашимото та дефіцитом вітаміну D.

Підготувала Ольга Забродська



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



В.О. Сергієнко



О.О. Сергієнко

Езетиміб в оптимальній гіполіпідемічній терапії у хворих на цукровий діабет: узгоджені позиції та дискусійні питання

Пацієнти із цукровим діабетом (ЦД) і діабетичною (атерогенною) дисліпопротеїнемією (ДЛП) мають високу схильність до розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Низкою настанов і рекомендацій щодо атеросклеротичних ССЗ (АССЗ) підтверджено внесення хворих на ЦД до категорії високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику, а також переваги холестеринознижувальної терапії, а саме досягнення відповідного цільового значення холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) з метою профілактики АССЗ у цих пацієнтів. Однак пацієнти з дуже високим ризиком розвитку ССЗ частіше не досягають своєї терапевтичної мети, особливо це стосується хворих на ЦД.

Результати дослідження JUPITER (Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) свідчать, що небезпека вперше виявленого ЦД 2 типу зростає у разі використання статинів (розувастатину) тільки в осіб, що мали значні чинники ризику ЦД 2 типу, зокрема порушення глікемії натще (ПГН). Окрім того, залишаються певні ризики, не повністю враховані зниженням рівня ХС ЛПНЩ. Потенційними чинниками є інсулінова резистентність (ІР), метаболічний синдром (МС) і патофізіологічні зміни ліпідного профілю (зокрема, невідповідний рівень малих щільних часточок ХС ЛПНЩ (мщ ХС ЛПНЩ) (найбільш атерогенної субфракції) та ремнантних ліпопротеїнів, що є значимим фактором ризику хронічного коронарного синдрому (ХКС). У пацієнтів із ЦД 2 типу, МС та/або верифікованими ССЗ переважає атерогенна ДЛП, що характеризується підвищеною концентрацією в крові триацилгліцеринів (ТГ), ліпопротеїнів, збагачених ТГ, часто з підвищеним умістом аполіпопротеїну (апо) В, «атерогенного» ХС і низьким умістом ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та апоА-I.

Отже, затвердження стратегії ліпідного контролю, здатної контролювати ризики серцево-судинних (СС) подій з мінімізацією небезпеки виникнення ЦД 2 типу серед пацієнтів із ПГН при лікуванні статинами, є важливим питанням у сфері громадського здоров'я.

Інгібітори 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) завдяки широкому спектру позитивних ефектів широко використовуються для запобігання виникненню ССЗ. Однак застосування високоінтенсивної терапії статинами для досягнення цільового значення ХС ЛПНЩ, окрім небезпеки виникнення ЦД 2 типу, зумовлює появу ще частіших побічних ефектів і виразнішого СС-ризiku. Ці обставини спричиняють потребу в дослідженнях щодо можливостей та опрацювання альтернативних методів зниження рівня ХС ЛПНЩ, окрім збільшення доз статинів як препаратів першого вибору.

В таблиці 1 і на рисунку наведено характеристику та механізм дії нестатинних гіполіпідемічних препаратів, які використовуються в лікуванні гіперхолестеринемії (ГХС) (Bardolia et al., 2021).

Останніми десятиліттями з'явилася нова стратегія зниження рівня ХС шляхом пригнічення абсорбції ХС за допомогою езетимібу, який блокує транспортний білок ХС – NPC1L1. Оскільки статини підвищують усмоктування фракційного ХС, комбінована терапія з інгібіторами абсорбції ХС вважається перспективною та здійсненою стратегією, особливо для хворих на ЦД із високим рівнем NPC1L1. На сьогодні результати низки досліджень чітко продемонстрували, що порівняно з монотерапією інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази комбінована терапія статином у поєднанні з езетимібом має

Назва препарату	Механізм дії	Доза	Частота прийому	Шлях введення	↓ ХС ЛПНЩ (%)	Основні побічні ефекти
Езетиміб	Блокує NPC1L1 – транспортний білок ХС	10 мг	1 р/добу	Перорально	-18,0	Діарея, арталгія, кашель, задишка, респіраторні розлади
Алірокумаб	Пригнічує зв'язування NPC1L1 з рецепторами ХС ЛПНЩ	75 мг 150 мг	кожні 2 тиж кожні 4 тиж	Підшкірно	від -47,0 до -57,0	Реакції у місці ін'єкції, назофарингіт, грипоподібні симптоми
Еволокумаб		140 мг/мл 420 мг/мл	кожні 2 тиж кожні 4 тиж			
Бемпедоева кислота	Пригнічує АТФ-цитратліазу	180 мг/добу	1 р/добу	Перорально	-21,4	Подагра, тромбоцитемія, лейкопенія, респіраторні розлади
Інклісиран	Пригнічує продукцію PCSK9 і блокує зв'язування PCSK9 з рецепторами ХС ЛПНЩ	284 мг/1,5 мл 300 мг/мл	2 р/рік	Підшкірно	від -29,9 до -46,4	Реакції у місці ін'єкції

Примітки: NPC1L1 – Niemann-Pick C1-Like 1; АТФ-цитратліаза – аденозинтрифосфат-цитратліаза; PCSK9 – пропротеїнова конвертаза субтилізин-кесинового типу 9.

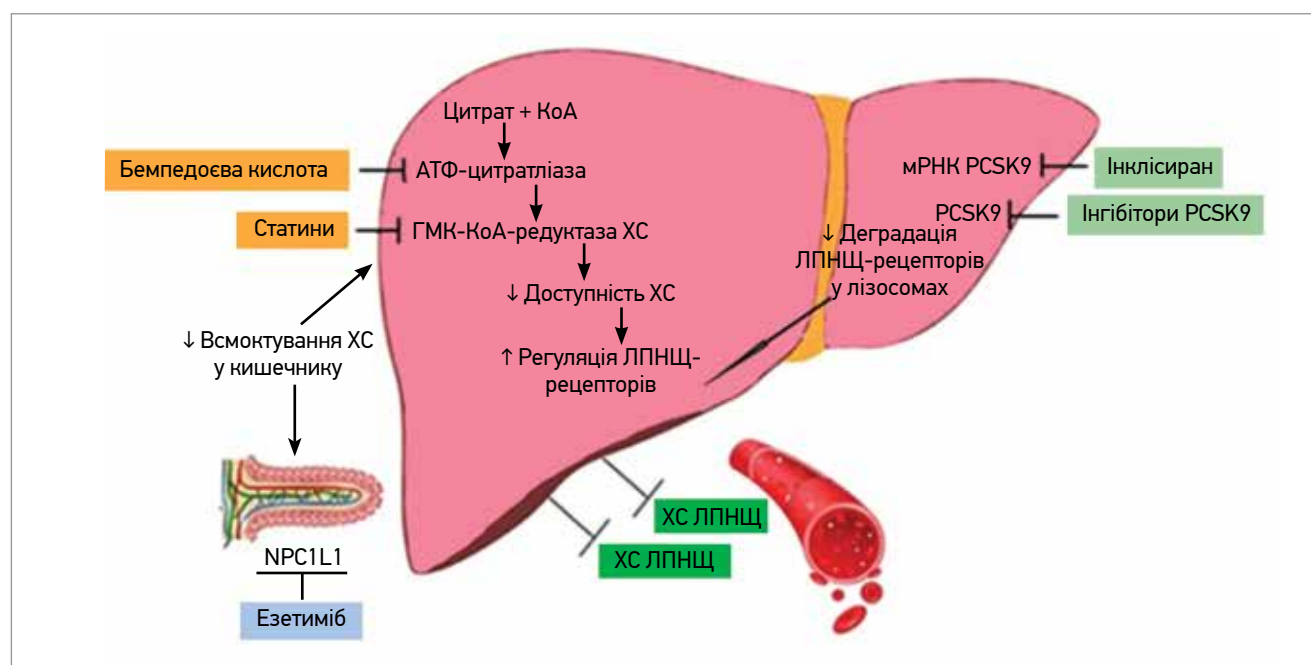


Рис. Механізм дії основних нестатинних гіполіпідемічних препаратів (Bardolia et al., 2021)

Примітки: КоА – кофермент А; мРНК PCSK9 – матрична рибонуклеїнова кислота PCSK9.

більші клінічні переваги задля покращення параметрів ліпідів та кардіопротекції у пацієнтів із ЦД 2 типу із широким діапазоном чинників СС-ризiku.

Езетиміб – це представник нового класу ліпідознижувальних препаратів, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію ХС і відповідних рослинних стеролів. Лікарський препарат є перорально активним та має механізм дії, відмінний від інших класів гіполіпідемічних засобів (зокрема, статинів, секвестрантів жовчних кислот, фібрів і рослинних станолів). Езетиміб гальмує усмоктування (14С)-ХС без впливу на абсорбцію ТГ, жирних кислот, жовчних кислот, прогестерону, етинілестрадіолу чи жиророзчинних

вітамінів А і D. Інгібуючи всмоктування ХС на рівні ворсинок слизової оболонки тонкого кишечника (шляхом взаємодії з білком NPC1L1), езетиміб знижує кількість ХС, що надходить до печінки. У відповідь на зменшення надходження ХС печінка активує на поверхні рецептори ЛПНЩ (ЛПНЩ-рецептори), що супроводжується збільшенням кліренсу ХС ЛПНЩ з крові. Ліпідознижувальний препарат бере участь у регуляції рівня ХС ЛПНЩ-рецепторів; зменшує рівень ХС ЛПНЩ на 18-20%, ТГ (≈10%), незначно впливає на концентрацію ХС ЛПВЩ у крові (1-3%).

Лікарський препарат після перорального прийому швидко всмоктується та інтенсивно метаболізується

в тонкому кишечнику й печінці шляхом кон’югації у фармакологічно активний фенольний глюкуронід (ezetиміб-глюкуронід). Максимальна концентрація в плазмі крові еzetиміб-глюкуроніду спостерігається через 1-2 год, еzetимібу – через 4-12 год. Період напіввиведення для еzetимібу й еzetиміб-глюкуроніду становить ≈22 год, що дозволяє призначати його 1 р/добу (вранці чи ввечері). Екскреція препарату та його метаболітів відбувається здебільшого із жовчю. За даними фармакокінетичних досліджень, не спостерігалось суттєвих відмінностей концентрацій еzetимібу в плазмі крові в людей літнього віку, осіб чоловічої та жіночої статі чи залежності концентрації препарату від прийому їжі.

За даними Cosentino і співавт. (2020), еzetиміб має такі ефекти:

- ↓ ХС ЛПНЩ на 10-18% за рахунок пригнічення абсорбції ХС із кишечника та зменшення транспортування до печінки, що спричиняє підвищення експресії печінкових ЛПНЩ-рецепторів (здебільшого);
- ↓ апоВ на 11-16%;
- ↓ ХС ЛПНЩ на 25%, загальний рівень ХС ЛПНЩ на 34-61% (у поєднанні зі статинами);
- ↓ ХС ЛПНЩ на 20-22% і апоВ на 25-26% без зниження рівня ХС ЛПВЩ (у поєднанні з фенофібратом).

У таблиці 2 наведено особливості й основні характеристики інгібіторів абсорбції ХС (Jellinger, 2019).

Таблиця 2. Інгібітори абсорбції ХС (Jellinger, 2019)		
Препарати	Метаболічні ефекти	Основні застереження
Еzetиміб	Здебільшого знижує уміст ХС ЛПНЩ (на 10-18%) шляхом пригнічення кишкової абсорбції ХС і зменшення його транспортування до печінки, що зумовлює підвищення експресії печінкових рецепторів ЛПНЩ. Знижує уміст апоВ на 11-16%. У комбінації зі статинами додатково знижує рівень ХС ЛПНЩ на 25%, при цьому загальне зниження концентрації ХС ЛПНЩ становить 34-61%. У комбінації з фенофібратом знижує рівень ХС ЛПНЩ на 20-22% і апоВ – на 25-26%, без зменшення зростання вмісту ХС ЛПВЩ	Може з’являтися міопатія/рабдоміоліз (рідко). При призначенні в комбінації зі статинами чи фенофібратом залишається ризик, асоційований із прийомом цих ліків (наприклад, міопатія/рабдоміоліз, холелітаз)

Важливо зазначити, що монотерапія (як препаратами класу інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, так і інгібіторами абсорбції ХС) активує фізіологічні компенсаторні механізми, спрямовані на підтримання рівня ХС у плазмі крові. На тлі зниження рівня ХС, опосередкованого дією статинів, компенсаторно збільшується абсорбція ХС у кишечнику. І навпаки, гальмування абсорбції ХС у кишечнику за допомогою еzetимібу може зумовлювати компенсаторне збільшення синтезу ХС у гепатоцитах і периферичних тканинах. Отже, еzetиміб пригнічує абсорбцію ХС, зменшуючи транспортування інтестинального ХС до печінки; статини знижують синтез ХС у печінці, а разом ці механізми забезпечують додаткове зниження рівня ХС.

У таблиці 3 наведено відомості про особливості гіполіпідемічної ефективності статинів та еzetимібу (Cannon et al., 2015).

Таблиця 3. Механізм дії та порівняльна ефективність статинів й еzetимібу за впливом на ліпідний профіль (Cannon et al., 2015)		
Механізм дії	Статини	Еzetиміб
	пригнічують ГМГ-КоА-редуктазу	селективно пригнічує абсорбцію ХС у кишечнику
↓ концентрація ХС ЛПНЩ	18-55%	15-30%
↓ рівень ТГ	7-20%	не змінює
↑ рівень ХС ЛПВЩ	5-15%	3-5%

У таблиці 4 наведено розрахунок ступеня зниження ХС ЛПНЩ за різних варіантів гіполіпідемічної терапії (Cannon et al., 2015).

Таблиця 4. Ступінь зниження ХС ЛПНЩ за різних варіантів гіполіпідемічної терапії (Cannon et al., 2015)	
Гіполіпідемічна терапія	Зниження концентрації ХС ЛПНЩ (%)
Помірно інтенсивна терапія статинами	≈30
Високоінтенсивна терапія статинами	≈50
Високоінтенсивна терапія статинами + еzetиміб	≈65

Таблиця 5. Основні клінічні випробування еzetимібу (Bardolia et al., 2021)			
Випробування	SEAS	SHARP	IMPROVE-IT
Роки	2008	2011	2015
Тривалість	≈52 міс	48 міс	84 міс
Пацієнти (n)	1873	9270	18 144
Популяція дослідження	Особи віком від 45 до 85 років із безсимптомним, легким/помірним стенозом аортального клапана	Особи із хронічною хворобою нирок без інфаркту міокарда (ІМ) або коронарної реваскуляризації в анамнезі	Особи високого ризику з нещодавнім гострим коронарним синдромом (ГКС) в анамнезі
Початковий рівень ХС ЛПНЩ	139 мг/дл (3,6 ммоль/л)	108 мг/дл (2,8 ммоль/л)	93,8 мг/дл (2,4 ммоль/л)
Лікування	Еzetиміб + симвастатин або плацебо	Еzetиміб + симвастатин або плацебо	Еzetиміб + симвастатин або плацебо + симвастатин
Кінцеві точки	MACE (комбінація смерті від ССЗ, протезування аортального клапана, застійної серцевої недостатності, нефатального ІМ, госпіталізації щодо нестабільної стенокардії (НС), аортокоронарного шунтування, черешчирного коронарного втручання або негеморагічного інсульту)	MACE (комбінація ІМ, раптової коронарної смерті, ішемічного інсульту або будь-якої процедури реваскуляризації)	MACE (комбінація смерті від ССЗ, ІМ, госпіталізації щодо НС, коронарної реваскуляризації та/або через 30 днів після рандомізації, інсульту)
Результат(и)	Комбінація еzetимібу та симвастатину не знижує MACE	Комбінація еzetимібу, а також симвастатину зумовила зниження частоти MACE	Комбінація еzetимібу та симвастатину спричинила значне зниження ризику MACE
Примітки: SEAS – the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis; SHARP – the Study of Heart and Renal Protection; IMPROVE-IT – Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; MACE – тяжкі несприятливі СС-події.			

У дослідженнях, під час проведення котрих вивчали ефективність еzetимібу, здебільшого порівнювали ефективність з плацебо чи статином або додавали еzetиміб до схеми лікування препаратами інгібіторів ГМК-КоА-редуктази.

В перших двох варіантах отримані клінічні дані навряд чи можна вважати інформативними, оскільки вплив еzetимібу на зниження рівня ХС є відносно слабким порівняно з ефектами статинів, а кардіопротекторні властивості інгібіторів ГМК-КоА-редуктази продемонстровано за різних захворювань, тому монотерапія еzetимібом зазвичай не використовується. Додавання еzetимібу до статину може бути вдалим варіантом для подальшого зниження рівня ХС ЛПНЩ. Зокрема, повідомляється про додаткові кардіопротекторні ефекти комбінованої терапії статином у поєднанні з еzetимібом порівняно з монотерапією інгібіторами ГМК-КоА-редуктази.

Міжнародні програми клінічних досліджень еzetимібу в поєднанні зі статинами містили низку великих випробувань з інструментальними та твердими клінічними кінцевими точками, до основних з яких слід віднести SEAS (2008), SHARP (2011) і IMPROVE-IT (2015).

У таблиці 5 наведено інформацію про основні клінічні випробування еzetимібу (Bardolia et al., 2021).

У випробуванні IMPROVE-IT, результати котрого опубліковано у 2015 р., 18 144 хворих, госпіталізованих щодо ГКС, котрі мали відносно невисокий рівень ХС ЛПНЩ (1,3-3,2 ммоль/л, або 50-125 мг/дл), отримували монотерапію симвастатином або ж його поєднанням з еzetимібом протягом 7 років. Через 1 рік спостереження середній рівень ХС ЛПНЩ у групі комбінованої терапії становив 1,4 ммоль/л, що було на 0,4 ммоль/л менше, ніж у пацієнтів, які отримували симвастатин. У хворих, котрі знаходилися на комбінованій терапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази й еzetимібом, спостерігалися значне зменшення показників смертності від ССЗ, ГКС, госпіталізації щодо НС, коронарної реваскуляризації та інсульту на 6,4%, а також зниження частоти абсолютного ризику (R) розвитку СС-ускладнення або смерті внаслідок ССЗ на 2,0%.

За допомогою проведення низки досліджень продемонстровано, що еzetиміб чинить сприятливий та/або нейтральний вплив на метаболізм глюкози в пацієнтів із ЦД 2 типу. Повідомляється про позитивні ефекти еzetимібу на стан ІР і рівень глікемії. Зокрема, еzetиміб у мишей КК/НІJ із діабетом 2 типу, які знаходилися на дієті з високим умістом жиру, сприяв позитивній динаміці вмісту глюкози та параметрів ІР. Спостерігалися збільшення концентрації глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) у сироватці крові, активних форм GLP-1 у кишечнику; відсутність змін екскреції генів мРНК, залучених до синтезу GLP-1. Продemonстровано, що еzetиміб значно стимулював секрецію активного GLP-1, що супроводжувалося активацією мітоген-активованого білка/кінази, яка регулюється позаклітинним сигналом (МЕК)/позаклітинної сигнал-регульованої кінази (ЕРК). Еzetиміб-стимульована секреція GLP-1 скасовувалася в результаті пригнічення шляху МЕК/ЕРК за допомогою PD98059 (високоселективного

інгібітора активації MEK1 *in vitro*). Отже, ймовірно, що еzetиміб задіяний у контролі глікемії шляхом стимуляції секреції GLP-1 ендокринними клітинами L-типу епітелію кишечника через сигнальний шлях МЕК/ЕРК.

Повідомляється про позитивну динаміку індексу ІР – HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) після призначення еzetимібу 10 мг/добу хворим із ГХС, у 30% з яких було діагностовано ЦД 2 типу чи ПГН. Отримані результати становлять особливу зацікавленість у контексті доказів асоціації статинотерапії з невеликим збільшенням ризику нових випадків ЦД 2 типу. Отже, додавання еzetимібу до статину було б найдоцільнішим для нейтралізації діабетогенного ефекту інгібіторів ГМК-КоА-редуктази та підвищення чутливості тканин до інсуліну.

Nakamura та співавт. (2019) повідомляють, що еzetиміб знижує рівні постпрандіального інсуліну та ТГ у пацієнтів із МС, а також припускають, що фармакологічний препарат має потенційні позитивні ефекти на стан ІР. Результати метааналізу 16 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), проведеного Н. Wu та співавт. (2018), продемонстрували, що комбіноване використання еzetимібу з низькоінтенсивною (порівняно з високоінтенсивною) терапією статинами не супроводжувалося суттєвою різницею в змінах рівня препрандіальної глюкози та глікованого гемоглобіну A_{1c} (HbA_{1c}). Автори акцентують увагу на тому, що порівняно з високоінтенсивною терапією статинами застосування схеми лікування еzetиміб із низькоінтенсивною терапією інгібіторами ГМК-КоА-редуктази протягом >3 міс може сприятливо впливати на стан контролю глікемії, зокрема на рівень препрандіальної глюкози. Однак у 2021 р. опубліковано результати Propensity-Matched Nationwide Cohort Study щодо дослідження ефективності комбінації статинів і еzetимібу порівняно з монотерапією препаратами інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази та безпеки розвитку ССЗ, а також ЦД 2 типу в дорослих із порушеною толерантністю до глюкози. Повідомляється про таке: незважаючи на те що тривалість терапії як статинами, так і комбінацією статину з еzetимібом становила не менше 6 міс, додавання еzetимібу до препарату із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (порівняно з монотерапією статинами) не підвищує ризику ЦД 2 типу та характеризується нейтральним ефектом. За аналогією в ретроспективному дослідженні, до якого було залучено 877 пацієнтів із ДЛП, високоінтенсивна терапія статинами асоціювалася з вищим ризиком уперше діагностованого ЦД 2 типу, особливо в осіб із переддіабетом, проте додавання еzetимібу до інгібітора ГМГ-КоА-редуктази продемонструвало нейтральний ефект щодо стану метаболізму глюкози.

Wu та співавт. (2018) провели в PubMed, EMBASE та Кокранівській бібліотеці метааналіз публікацій, які стосувалися РКД щодо порівняння ефективності впливу еzetимібу із плацебо, додавання еzetимібу до статинів, або низькоінтенсивної терапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази в поєднанні з еzetимібом, або комбінованого використання еzetимібу з високоінтенсивною терапією

Продовження на стор. 12.

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

Езетиміб в оптимальній гіполіпідемічній терапії у хворих на цукровий діабет: узгоджені позиції та дискусійні питання

Продовження. Початок на стор. 10.

статиною на вміст препрандіальної глікемії та HbA_{1c} . До огляду було внесено результати 16 РКД. Показано, що призначення езетимібу не сприяло розвитку побічних ефектів щодо вмісту глюкози натще (зважаючи на середню різницю середніх (WMD) -0,62; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -3,13 до 1,90) і HbA_{1c} (WMD 0,07; 95% ДІ від -0,07 до 0,20%). Лікування езетимібом і використання низькоінтенсивної (порівняно з високоінтенсивною) терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази не супроводжувалося суттєвими змінами концентрації препрандіальної глікемії (WMD -1,78; 95% ДІ від -6,33 до 2,77%) і HbA_{1c} (WMD -0,05; 95% ДІ від -0,14 до 0,05%). Продemonстровано, що порівняно із хворими, які знаходилися на високоінтенсивній терапії статинами, виразніше зниження рівня глюкози натще спостерігалось в пацієнтів, котрі отримували езетиміб у поєднанні з низькоінтенсивною терапією інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази >3 міс (WMD -7,12; 95% ДІ від -13,86 до -0,38%). Отже, результати метааналізу дозволяють стверджувати, що комбінування езетимібу з низькоінтенсивною терапією статинами тривалістю >3 міс (порівняно з високоінтенсивною) має позитивну тенденцію на стан контролю глікемії.

Результати клінічного відкритого багатоцентрового дослідження EUCLID (The Effect of Switching from Statin Monotherapy to Statin / Ezetimibe Combination Therapy on Lipid Profiles in Patients with Type 2 Diabetes and Dyslipidemia), завершеного у 2020 р., свідчать, що додаткове призначення пацієнтам із ЦД 2 типу езетимібу до статинів протягом 12 міс не вплинуло на параметри глікемії, що демонструє клінічну користь комбінованої терапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази та селективного інгібітора абсорбції ХС і фітостеролів у тонкому кишечнику. Крім того, показники вмісту залишкового ХС, маркера атерогенних ліпідів мали тенденцію до зниження протягом інтервалу спостереження в хворих, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ через 12 міс. Отже, в зазначеному дослідженні не спостерігалось очевидного ефекту комбінованого використання езетимібу зі статинами на вміст маркерів запалення, зокрема окисненого ХС ЛПНЩ і високочутливого С-реактивного білка (hs-CRP). Отримані результати частково узгоджуються з висновками дослідження RESEARCH Study Group (2015), у якому показано, що використання низькоінтенсивної терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази в поєднанні з езетимібом, а також включення езетимібу до високоінтенсивного режиму статинотерапії покращувало атерогенні ліпідні профілі, в т. ч. уміст залишкового ХС. Імовірно, завдяки модуляції ліпідного обміну й атерогенних шляхів триваліше лікування з комбінованим використанням езетимібу зі статинами також може сприяти покращенню цих показників.

Результати Propensity-Matched Nationwide Cohort Study (2021) довели, що призначення езетимібу на додаток до терапії статинами в дорослих пацієнтів із ПГН (порівняно з монотерапією інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази) не було пов'язане зі значними відмінностями щодо ризику виникнення ЦД 2 типу та ССЗ. Автори повідомляють, що комбіноване використання езетимібу зі статинами є таким самим ефективним щодо попередження ГКС та інсульту в пацієнтів із ПГН, як і монотерапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Водночас продемонстровано, що додавання езетимібу до певної дози статинів сприяє покращенню СС-наслідків у дорослих пацієнтів, які нещодавно перенесли ГКС. Підтвердження цьому є висновки клінічного випробування Y.B. Lee та співавт., проведеного у 2021 р. Автори вважають, що езетиміб можна безпечно комбінувати зі статинами

в пацієнтів із ПГН, особливо в хворих із незадовільною толерантністю до підвищення дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази.

Shin і Choi (2022) провели метааналіз 17 публікацій, присвячених порівняльному аналізу впливу комбінованої терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази з езетимібом і монотерапії статинами на показники вмісту ліпідів та глюкози в крові, а також аналізу відмінностей у побічних ефектах, пов'язаних із лікуванням у хворих на ЦД. Автори повідомили, що загалом додавання езетимібу до статину забезпечувало значно виразніше зниження вмісту ХС ЛПНЩ, ніж монотерапія статинами (WMD 0,691; 95% ДІ 0,534-0,847). Комбіноване використання езетимібу зі статинами сприяло позитивнішим ефектам у змінах рівнів ХС ЛПВЩ, загального ХС (ЗХС), ТГ і апоВ, однак не апоА1. Окрім того, комбіноване лікування супроводжувалося зменшенням рівня препрандіальної глікемії значніше за монотерапію статинами. Що стосується безпеки, то між двома методами лікування не було суттєвих відмінностей у побічних ефектах, пов'язаних з лікуванням. Автори дійшли висновку, що додавання езетимібу до статину (порівняно з монотерапією інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази) сприяє виразнішому позитивному впливу на провідні параметри вмісту ліпідів у крові без збільшення ризику розвитку побічних ефектів.

Метою багатоцентрового проспективного відкритого пілотного дослідження EUCLID (2020 р.) (The Ezetimibe add-on to statin for Usability Clinical trial on Lipid profile and Inflammation in hypercholesterolemia with Diabetes mellitus), проведеного в 6 лікарнях Японії, було дослідити терапевтичний ефект переходу від монотерапії статинами до комбінованої терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази з езетимібом на ліпідний та метаболічний профілі в пацієнтів із ЦД 2 типу й ДЛП, а також рівень HbA_{1c} $\leq 9,0\%$. Пацієнти із ЦД 2 типу та ДЛП отримували протягом 12 міс (як доповнення до основного лікування статинами) езетиміб 10 мг/добу.

Основні висновки EUCLID:

1) перехід від монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази до комбінованого використання езетимібу зі статинами в пацієнтів із ЦД 2 типу та ДЛП супроводжувався ефективним зниженням концентрації ХС ЛПНЩ без негативного впливу на показники препрандіальної глікемії;

2) комбінована терапія є ефективнішою в хворих із вищим вихідним рівнем ХС ЛПНЩ порівняно з результатами, отриманими в пацієнтів із нижчою концентрацією ХС ЛПНЩ;

3) пацієнти з вищим початковим рівнем ЗХС і ХС ЛПНЩ можуть потребувати подальшого інтенсивного лікування для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, особливо це стосується хворих із високим ризиком СС-подій.

Torimoto та співавт. (2013) провели порівняльне 12-тижневе дослідження в хворих на ЦД 2 типу з рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 2,07$ ммоль/л (80,5 мг/дл), які отримували лікування розувастатином (2,5 мг/добу). Пацієнтів розподіляли до таких груп: перша (додаткової терапії езетимібом у дозі 10 мг/добу) чи друга (збільшення дози розувастатину до 5 мг/добу). Встановлено, що комбінована терапія розувастатином з езетимібом сприяла виразнішому зниженню рівня ХС ЛПНЩ (-31% у 1-й групі та -12% – у 2-й); мщ ХС ЛПНЩ і окиснених ЛПНЩ у сироватці крові. Лише в хворих на ЦД 2 типу, які знаходилися на комбінованій терапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази з езетимібом спостерігалось значне зниження

рівня ТГ. Багатофакторний аналіз виявив, що додаткова терапія езетимібом сприяла виразнішому покращенню рівня ХС ЛПНЩ. Отже, комбіноване використання езетимібу зі статинами досягає не лише кількісного, а і якісного покращення рівня ліпідів у сироватці крові в пацієнтів із ЦД 2 типу; а це означає, що таке використання може сприяти гальмуванню прогресування атеросклерозу.

Hwang та співавт. (2019) повідомили результати одноцентрового рандомізованого відкритого активно-контрольованого випробування серед 36 пацієнтів із ЦД 2 типу, рандомізованих з метою монотерапії розувастатином (20 мг/добу) або комбінованого використання розувастатину з езетимібом (5 мг/10 мг/добу). Після 6-тижневого лікування зниження рівня ХС ЛПНЩ і апоВ було зіставним між двома групами ($p=0,54$ і $p=0,86$ відповідно). Відомо, що зміни показників співвідношення апоВ/апоА1 є сильнішим провісником ССЗ, ніж параметри рутинної ліпідограми. Автори повідомляють, що зміни апоВ/апоА1 ($-0,44 \pm 0,16$ у хворих, які знаходилися на монотерапії препаратом із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, та $-0,47 \pm 0,25$ у групі розувастатину з езетимібом) не відрізнялися між собою. З іншого боку, зниження вмісту ТГ, а також вільних жирних кислот (ВЖК) було більшим у групі комбінованого використання розувастатину в комбінації з езетимібом, ніж у пацієнтів, які знаходилися на монотерапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази ($-10,5$ мг/дл (міжквартильний діапазон (IQR) від $-37,5$ до $29,5$) і $0,0$ мкЕкв/л (IQR від $-136,8$ до $146,0$) у групі монотерапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази $-49,5$ мг/дл (IQR від $-108,5$ до $-27,5$) та $-170,5$ мкЕкв/л (IQR від $-353,0$ до $0,8$) у групі езетимібу в поєднанні з розувастатином ($p=0,010$ і $p=0,049$ відповідно). 6-тижнева комбінована низькоінтенсивна терапія розувастатином та езетимібом у пацієнтів із ЦД 2 типу продемонструвала виразніше зниження рівня ТГ і ВЖК порівняно з помірно інтенсивною монотерапією інгібітором ГМГ-КоА-редуктази. Крім того, продемонстровано, що призначення хворим на ЦД 2 типу 10 мг езетимібу на добу протягом 6 міс було ефективнішим за 5 мг аторвастатину на добу щодо зменшення концентрації ВЖК у плазмі крові, незважаючи на статистично значуще зниження рівня ЗХС і ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які знаходилися на монотерапії інгібітором ГМГ-КоА-редуктази.

До рандомізованих багатоцентрових відкритих проспективних досліджень RESEARCH Study Group (Recognized Effect of Statin and Ezetimibe therapy for Achieving the LDL-C goal) (2013 р.) і Effect of ezetimibe add-on therapy over 52 weeks extension analysis of prospective randomized trial (RESEARCH study) in type 2 diabetes subjects (2017 р.) залучали пацієнтів із ЦД 2 типу, в котрих, незважаючи на терапію 10 мг аторвастатином або 1 мг пітавастатином, не досягнуто цільового рівня ХС ЛПНЩ. Між такими групами пацієнтів здійснено проведення аналізу ефективності зниження концентрації ХС ЛПНЩ: призначення 10 мг езетимібу в комплексі з 1 мг пітавастатином чи комбіноване використання 10 мг езетимібу з 10 мг аторвастатином (EAT-групи); 20 мг аторвастатину або 2 мг пітавастатином (DST-групи з подвійною дозою інгібітора ГМГ-КоА-редуктази). Первинний аналіз – 12 тиж, остаточний – 52 тиж. Продemonстровано, що в EAT- та DST-групах хворих протягом 52-тижневого періоду лікування досягнуто статистично значуще зменшення концентрації ХС ЛПНЩ і hs-CRP. Важливо, що додаткова терапія езетимібом (EAT-групи) порівняно з пацієнтами, залученими до DST-групи, продемонструвала значну перевагу щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ, ліпопротеїнів проміжної щільності (ЛПНЩ), ТГ, апоВ та досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ. Окрім того, комбіноване використання езетимібу зі статинами посприяло значному зниженню концентрації мщ ЛПНЩ. Отже, режим включення езетимібу до базового рівня статину показав кращі результати щодо покращення ліпідного профілю в пацієнтів із ЦД 2 типу. Зокрема, спостерігалось виразніше відсоткове й абсолютне зниження вмісту ХС ЛПНЩ, ніж стратегія, застосована у DST-групах.

Meta Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial (2015 р.) – провести порівняльне дослідження ефективності застосування езетимібу й аторвастатину (одночасного) з монотерапією аторвастатином у пацієнтів

із ХКС, близько у 30% з яких діагностовано ЦД. Установлено, що використання терапії езетимібом у поєднанні з аторвастатином протягом 9-12 міс супроводжувалося значнішим зменшенням рівня ХС ЛПНЩ, незважаючи на те що титрування аторвастатину було спрямоване на досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <70 мг/дл. За результатами дослідження не виявлено жодних відмінностей між групами пацієнтів у динаміці концентрації мш ЛПНЩ або hs-CRP, однак установлено, що додаткова терапія езетимібом сприяла значному зниженню вмісту ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ).

Razzack і співавт. (2021) провели пошук у базах даних (Medline, Scopus, Embase, Cochrane) з метою порівняння й узагальнення ефектів змін вмісту ліпідів у результаті комбінованого лікування езетимібом і статинами та монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази в хворих на ЦД 2 типу. Розрахунок середньої різниці проводився з використанням дихотомічних змінних та безперервних числових даних для вибраних значень із застосуванням моделі випадкових ефектів за методом Мантеля Хензеля. Установлено, що комбінована терапія езетимібом і статином корелювала з більшою середньою відсотковою зміною показників вмісту ХС ЛПНЩ (WMD -17,9; 95% ДІ -19,85 до -14,54; $p=0,78$). Статистично значуща різниця (WMD -20,36; 95% ДІ -25,67 до -15,06; $p=0,92$) спостерігалася в підгрупі симвастатину. Повідомляється про значне зменшення рівнів апоВ у пацієнтів, які знаходилися на комбінованій терапії (WMD -6,6; 95% ДІ від -8,40 до -3,91; $p=0,20$). Крім того, не спостерігалось суттєвих відмінностей між двома методами лікування в частоті побічних ефектів, пов'язаних із прийомом препаратів. Автори дійшли висновку, що езетиміб як доповнення до монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази сприяє значному зниженню рівнів апоВ (провісника майбутніх СС3), а також показників вмісту ХС ЛПНЩ.

Hong і співавт. у 2018 р. опублікували результати метааналізу та метарегресійного аналізу РКД за участю 50 хворих (24 тиж спостереження), під час яких порівнювали ефекти комбінованого використання езетимібу й статинів із монотерапією препаратами із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або плацебо-контрольованої групи. Один із критеріїв включення – повідомлення про тяжкі несприятливі СС-події (МАСЕ). Проаналізовано загалом 7 випробувань із 28 191 зареєстрованим пацієнтом (7298 із ЦД 2 типу, 25,9%); середній період спостереження – 5 років. Установлено, що комбінована терапія езетимібом і статином у хворих на ЦД 2 типу сприяла виразнішому зниженню ризику МАСЕ, ніж у пацієнтів за відсутності ЦД. Автори з огляду на отримані результати вважають, що комбінована терапія езетимібом і статином у пацієнтів із ЦД асоціюється з більшою користю для стану СС-системи.

Міао та співавт. (2019) на основі метааналізу публікацій в електронних базах даних провели оцінку ефективності терапії статином і езетимібом порівняно з монотерапією препаратом із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази щодо зниження поширеності СС3 та/або цереброваскулярних захворювань у пацієнтів із ЦД чи без нього. До метааналізу було внесено 8 досліджень: 136 893 особи; 80 790 хворих на ЦД, 85 555 без ЦД; вік – 63,5 року (95% ДІ 61,2; 65,8); 61,5% (95% ДІ 55,2; 67,8) – чоловіки. Тривалість спостереження становила 45 міс (95% ДІ 27,5; 62,5). Установлено, що ризик СС3 був значно меншим при поєднанні езетимібу зі статином, ніж при монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази як при ЦД (відносний ризик (ВР) 0,69; 95% ДІ 0,67; 0,73; $p<0,00001$), так і в пацієнтів без порушень вуглеводного обміну (ВР 0,68; 95% ДІ 0,52; 0,90; $p=0,006$). Ризик поширеності інсульту був значно меншим при додаванні езетимібу до статину, ніж за монотерапії статинами в разі ЦД (ВР 0,74; 95% ДІ 0,56; 0,98; $p=0,03$), однак незначно меншим у пацієнтів без ЦД (ВР 0,74; 95% ДІ 0,39; 1,41; $p=0,39$). Автори дійшли висновку, що комбіноване використання езетимібу зі статинами є ефективнішим у зниженні частоти СС3 без істотної різниці між хворими на ЦД і пацієнтами без порушень вуглеводного обміну, ніж монотерапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази.

The IMPROVE-IT Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus (2018 р.): до дослідження було залучено 18 144 пацієнтів, з яких 4933 (27%) становили хворі на ЦД 2 типу після перенесеного протягом останніх 10 днів ГКС із рівнем

ХС ЛПНЩ 50-125 мг/дл (1,3-3,2 ммоль/л). Хворі були рандомізовані з метою призначення комбінованого використання езетимібу із 40 мг симвастатину чи плацебо / 40 мг симвастатину. Первинна кінцева точка – це смерть унаслідок СС-причин/інсульту. Встановлено, що поєднання езетимібу з інгібітором ГМГ-КоА-редуктази (незалежно від верифікованого діагнозу ЦД / відсутності ЦД) сприяло досягненню значно нижчого середньозваженого значення середньої арифметичної медіани рівня ХС ЛПНЩ порівняно із плацебо / 40 мг симвастатину. Комбіноване використання езетимібу зі статинами в пацієнтів із ЦД 2 типу сприяло зниженню 7-річної частоти первинних кінцевих подій, визначених за допомогою кривих Каплана-Мейера, на 5,5% в абсолютному значенні (коефіцієнт ризику (КР) 0,85; 95% ДІ 0,78-0,94); у пацієнтів без ЦД абсолютна різниця становила 0,7% (КР 0,98; 95% ДІ 0,91-1,04). Стратифікація за шкалою ризику TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Risk Score for Secondary Prevention (шкала Morrow і Antman для ГКС із підйомом сегмента ST) виявила, що в усіх хворих на ЦД 2 типу, які знаходилися на комбінованому використанні езетимібу зі статинами, незалежно від ступеня ризику спостерігався позитивний ефект. Дані IMPROVE-IT свідчать, що результати комбінованої терапії езетимібу із препаратом із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази є значимішими в хворих на ЦД, а також у пацієнтів групи високого ризику без діагностованих порушень вуглеводного обміну. Отже, в хворих на ЦД спостерігалася значно більша відносна й абсолютна користь у покращенні наслідків СС3, ніж у пацієнтів без ЦД, яка була зумовлена зменшенням частоти гострих ішемічних подій, у т. ч. ГКС, ішемічний інсульт. Важливо, що переваги езетимібу досягнуті без збільшення випадків безпеки порівняно із плацебо.

Мета дослідження Yu та співавт. (2020) полягала в тому, щоб на ґрунті пошуку в PubMed і EMBASE порівняти й узагальнити ефекти зміни вмісту ліпідів у результаті комбінованого лікування езетимібом та статинами (Е/С), а також монотерапії подвійною дозою препарату із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (D/С) у пацієнтів із ГХС. Проведено аналіз результатів лише рандомізованих плацебо-контрольованих, подвійно сліпих клінічних досліджень, під час яких досліджували зміни концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС і ХС ЛПВЩ. Первинною кінцевою точкою РКД були рівні ХС ЛПНЩ, ЗХС і ХС ЛПВЩ, у кінцевій точці виражені як середнє значення та стандартне відхилення. Загалом проведено метааналіз результатів 11 РКД із 1926 дорослими пацієнтами із ГХС, рандомізованими для призначення езетимібу 10 мг у поєднанні зі статинами чи подвійної дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Отримані результати свідчать, що в пацієнтів групи Е/С (порівняно із групою D/С) зафіксовано значно нижчий рівень ХС ЛПНЩ (зважена різниця середніх (MD) -13,14 мг/дл; 95% ДІ -16,83; -9,44; $p=0,00001$) і концентрацію ЗХС (MD -23,79 мг/дл; 95% ДІ -38,65; -8,93; $p=0,002$) від вихідного рівня. Не спостерігалось суттєвих відмінностей між показниками вмісту ХС ЛПВЩ. Комбіноване використання езетимібу з 10 мг аторвастатину (MD -16,98 мг/дл; $p<0,0001$) чи застосування 20 симвастатину (MD -17,35 мг/дл; $p<0,0001$) довело сильнішу здатність знижувати рівень ХС ЛПНЩ, ніж поєднання езетимібу з 10 мг розувастатину (MD -9,29 мг/дл; $p=0,05$). Ефективність короткострокового (6-16 тиж) і тривалого (52 тиж) лікування не виявила істотних відмінностей у вмісті ХС ЛПНЩ між двома групами. Отже, комбіноване використання езетимібу зі статинами є ефективнішим у зниженні концентрації ХС ЛПНЩ і ЗХС у крові в пацієнтів із ГХС, ніж використання подвійної дози препарату із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази.

Вивченню особливостей гіполіпідемічних ефектів, безпеці комбінованої терапії езетимібом та статином, а також високоінтенсивної терапії інгібітором

ГМГ-КоА-редуктази в хворих на ЦД 2 типу з високим СС-ризиком присвячено численні дослідження, однак їхні результати є суперечливими та непереконливими. До знакового випробування належить Effect of ezetimibe add-on therapy over 52 weeks extension analysis of prospective randomized trial (RESEARCH study) in type 2 diabetes subjects, проведене Sakamoto і співавт. у 2017 р. Автори повідомляють, що реєструвалося підвищення активності печінкових трансаминаз, але в пацієнтів не спостерігався значний клінічний ризик розвитку гепатиту. Терапія езетимібом загалом добре переноситься, а профіль безпеки лікарського засобу (співвідношення користь/ризик) відповідає аналогічному за високоінтенсивної терапії статинами.

Zhu і співавт. (2020) провели метааналіз результатів 14 РКД серед 3105 пацієнтів із високим ризиком СС3. Мета: оцінка ефективності комбінованої терапії езетимібом і статином у дозі 10 мг порівняно з високоінтенсивною терапією 40 мг аторвастатину в пацієнтів із ГХС. Продемонстровано, що ефективність комбінованої терапії езетимібом і аторвастатином у дозі 10 мг у зниженні рівнів ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ-параметра, що комплексно оцінює усі потенційно атерогенні фракції ліпопротеїнів (ЛПНЩ, ТГ, ЛПДНЩ, ЛППЩ, а також ЗХС і ТГ), була значно кращою, ніж монотерапії подвійною дозою аторвастатину. Отримані результати свідчать, що гіполіпідемічна активність комбінованого використання езетимібу зі статинами є ефективнішою. Крім того, не виявлено суттєвої та статистично значущої різниці в змінах активності аланінамінотрансферази, аспартат-амінотрансферази і креатинфосфокінази – чутливих біомаркерів ушкодження гепатоцитів або м'язових клітин.

У березні 2022 р. Joseph і співавт. оприлюднили позицію Американської асоціації серця (American Heart Association) щодо провідних принципів менеджменту чинників ризику СС3 у дорослих із ЦД 2 типу. Зокрема, повідомляється, що хворим на ЦД 2 типу із факторами дуже високого ризику АСС3 (множинні чинники ризику АСС3 або одна велика подія АСС3 та щонайменше один інший чинник високого ризику АСС3: вік >65 років, сімейна ГХС, артеріальна гіпертензія, куріння, застійна серцева недостатність в анамнезі), які отримують максимально переносимі дози статинів, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази доцільно комбінувати з езетимібом. Езетиміб вважається оптимальним початковим фармакологічним агентом з огляду на результати IMPROVE-IT щодо позитивного впливу комбінованої терапії на зменшення частоти кардіоваскулярних подій. Додавання езетимібу до помірно інтенсивної терапії статинами може сприяти зниженню рівня ХС ЛПНЩ, аналогічному за використання високоінтенсивної терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. В дорослих із ЦД 2 типу та 10-річним ризиком АСС3 $\geq 20\%$ раціональним може бути додавання езетимібу до максимально переносимої терапії статинами, мета – зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$.

Комбіноване використання низькоінтенсивної або помірно інтенсивної терапії статинами й езетимібом задіює два комплементарні механізми: зниження внутрішньоклітинної концентрації ХС із посиленням захоплення ХС ЛПНЩ гепатоцитами (за рахунок дії інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази) та зниження абсорбції ХС у кишечнику (дія езетимібу). Ці механізми діють синергічно (подвійне пригнічення ХС) і можуть забезпечити такий самий сумарний ефект, як за використання високоінтенсивної терапії статинами – зниження рівня ХС ЛПНЩ на 45-65% від вихідних значень. Безпека комбінованої терапії є еквівалентною безпеці монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази в аналогічних дозах. Ця комбінація зазвичай переноситься краще, ніж високі дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази; вона має переваги в хворих із ризиком розвитку міопатії та статин-індукованого ЦД 2 типу.

Отже, незважаючи на деякі застереження, езетиміб залишається препаратом вибору в арсеналі фармакологічних агентів за відсутності досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ при монотерапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Комбіноване використання езетимібу зі статинами є ефективним для зниження ризику виникнення СС-ускладнень у хворих на ЦД 2 типу із ХКС та ГКС в анамнезі. Подальші дослідження, в т. ч. РКД, необхідні для підтвердження переваги езетимібу в поєднанні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази порівняно з монотерапією статинами.

Початкова ін'єкційна терапія при цукровому діабеті 2 типу: ключові міркування при виборі між агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інсуліном

Лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу є складним завданням, котре потребує ретельного розгляду таких факторів, як уподобання пацієнта, можливість самообслуговування, супутні захворювання та витрати. Цілі лікування діабету включають запобігання пов'язаних із захворюванням ускладнень і підтримання або покращення якості життя. Оскільки ЦД 2 типу є прогресуючим захворюванням, досягнення цих цілей часто вимагає ініціації ін'єкційної терапії. Зазвичай для цього використовують препарати інсуліну. Втім, сьогодні є не менш ефективні та більш безпечні альтернативні варіанти.

Вступ

За даними статистики, кожен четвертий пацієнт потребуватиме інсулінотерапії протягом 6 років після початку прийому пероральних цукрознижувальних засобів [1, 2]. У Сполучених Штатах інсулін був єдиним ін'єкційним засобом лікування ЦД 2 типу до 2005 року, поки не з'явився перший представник агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) ексенатид. Препарат був схвалений для використання Управлінням із контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA). Відтоді з'явилися п'ять інших препаратів цього класу: ліксисенатид, альбіглутид, дулаглутид, ліраглутид і семаглутид (альбіглутид було вилучено з ринку у 2018 році). Тим часом варіанти інсуліну також розширилися, включно з людськими інсулінами, численними аналогами інсуліну швидкої та тривалої дії, концентрованими препаратами інсуліну та преміксами. З огляду на розширення арсеналу ін'єкційних цукрознижувальних засобів важливо зважити ризики та переваги кожного варіанта та вивчити фактори з боку пацієнта, які можуть впливати на користь вибору того чи іншого препарату.

Чинні настанови Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету (ADA/EASD) щодо лікування ЦД 2 типу віддають перевагу застосуванню агоністів рецепторів ГПП-1 як першої лінії ін'єкційної терапії перед базальним інсуліном, за винятком випадків, коли:

- рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $>11\%$;
- присутні ознаки катаболізму, як-от втрата ваги, поліурія та полідипсія;
- існують підозри, що в пацієнта може бути ЦД 1 типу або панкреатогенний діабет [3].

Препарати класу агоністів рецепторів ГПП-1 були рекомендовані як стартова ін'єкційна терапія замість лікування інсуліном у зв'язку із збіговою ефективністю та наявністю низки вагомих переваг (втрата ваги, менший ризик гіпоглікемії, кардіопротекторні ефекти в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), переваги щодо інфаркту міокарда, результату та смерті від ССЗ та ін.) [3]. У цій статті ми розглянемо питання, пов'язані з ін'єкційними цукрознижувальними методами терапії ЦД 2 типу та особливостями їх застосування.

Глікемічна ефективність ін'єкційних засобів при ЦД

Агоністи рецепторів ГПП-1 проти базального інсуліну

Відомо, що агоністи рецепторів ГПП-1 індукують глюкозозалежну секрецію інсуліну, пригнічують секрецію глюкагону, уповільнюють спороження шлунка та підвищують відчуття насичення [6]. Наявні докази свідчать про те, що глікемічна ефективність є найвираженішою для семаглутиду в дозуванні один раз на тиждень, за яким у порядку спадання йдуть дулаглутид, ліраглутид, ексенатид, альбіглутид і ліксисенатид [3, 7]. Дослідження з порівняння ефективності агоністів

рецепторів ГПП-1 із представниками базального інсуліну (гларгін, деглімету та деглідек) в пацієнтів без належного контролю HbA_{1c} на тлі пероральної цукрознижувальної терапії загалом продемонстрували подібну або вищу глікемічну ефективність зазначених засобів порівняно з базальним інсуліном [8, 9].

Агоністи рецепторів ГПП-1 проти прандіального інсуліну

Агоністи рецепторів ГПП-1 характеризуються здатністю зменшувати гіперглікемію натще та після їди. Агоністи рецепторів ГПП-1 короткої дії (ексенатид двічі на добу та ліксисенатид) мають значну постпрандіальну ефективність у разі виконання ін'єкції під час або одразу після прийому їжі, але незначну ефективність натще. Агоністи рецепторів ГПП-1 тривалої дії виявляють більший вплив на рівень глюкози натще [11, 12], тому, крім вивчення можливості застосування як альтернативи базальному інсуліну, їх також порівнювали з прандіальними та попередньо змішаними інсулінами і за наявності, і за відсутності базальної інсулінотерапії. В обох випадках агоністи рецепторів ГПП-1 продемонстрували таку ж ефективність, як інсулін. Отже, агоністи рецепторів ГПП-1 є ефективною альтернативою швидкодіючим інсулінам, хоча на практиці прандіальний інсулін рідко призначають пацієнтам з ЦД 2 типу як стартову ін'єкційну терапію.

Поєднання агоністів рецепторів ГПП-1 та інсуліну

Хоча поетапне додавання ін'єкційних цукрознижувальних препаратів зазвичай є кращою стратегією, ніж стартова комбінована терапія, останню можна розглянути, якщо рівень HbA_{1c} значно перевищує цільовий (тобто $\geq 1,5\%$) [3]. У 2016 році FDA схвалило два комбіновані препарати з фіксованими співвідношеннями агоніста рецепторів ГПП-1 і базального інсуліну: інсулін деглідек + ліраглутид та інсулін гларгін + ліксисенатид [13, 14]. Згадані комбіновані препарати з фіксованою дозою виявилися більш ефективними щодо зниження HbA_{1c} порівняно з ініціацією ін'єкційної терапії лише базальним інсуліном (різниця -0,53%; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -0,66 до -0,40; $p < 0,001$) з еквівалентним ризиком гіпоглікемії та меншим набором ваги [15]. Відтак, фіксовану комбінацію агоніст рецепторів ГПП-1 + базальний інсулін можна розглядати як стартову ін'єкційну терапію для окремих пацієнтів із неконтрольованим діабетом.

Глікемічна ефективність проти результативності

Хоча, відповідно до результатів рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), ефективність терапії агоністами рецепторів ГПП-1 та інсуліну виглядає подібною, варто зазначити, що учасники, залучені в РКД, були ретельно відібраними та, ймовірно, більш мотивованими і прихильними до лікування. Отже, отримані дані не відображають реальної картини для пацієнтів у повсякденній клінічній практиці. Таким чином, ефективність цукрознижувальних засобів у реальних умовах може суттєво

відрізнятися від визначеної в РКД [4]. Автори нещодавнього дослідження порівняли ефективність агоністів рецепторів ГПП-1 (ексенатид, ліраглутид), отриману в РКД, зі встановленою за даними історій хвороб (електронні медичні записи) та виявили середню різницю показника HbA_{1c} -1,30% для РКД проти -0,52% для пацієнтів реальної клінічної практики [16]. Основною причиною такої розбіжності (75% випадків) була низька прихильність до лікування. Показники прихильності до лікування відрізняються в різних дослідженнях і зазвичай знижуються зі збільшенням тривалості дослідження [4]. Фактори, які впливають на прихильність та дотримання режиму терапії агоністами рецепторів ГПП-1, є загалом подібними та включають міркування щодо вартості, наявності побічних ефектів, зручності дозування і введення, занепокоєння щодо безпеки, зміни моделей компенсації вартості лікування державою тощо.

Нещодавнє дослідження Durden і співавт. виявило, що пацієнти з більшою ймовірністю дотримуватимуться режиму терапії агоністами рецепторів ГПП-1 протягом 18 місяців, якщо вони упродовж 3-6 місяців після початку лікування досягли зниження рівня HbA_{1c} на $>1\%$ (відношення шансів (ВШ) 1,59; 95% ДІ від 1,36 до 1,85) або зниження маси тіла на $>3\%$ (ВШ 1,18; 95% ДІ від 1,02 до 1,36) порівняно з тими, хто не отримав ранньої відповіді [18]. Пацієнти, які швидко відповіли на терапію, також мали значно нижчу ймовірність припинення лікування порівняно з пацієнтами без ранньої відповіді (зниження HbA_{1c} $<1\%$; відносна різниця (ВР) 0,62; 95% ДІ від 0,53 до 0,72; зниження ваги $<3\%$; ВР 0,81; 95% ДІ від 0,7 до 0,94) [18].

Вплив на масу тіла

Основною перевагою терапії агоністами рецепторів ГПП-1 перед інсуліном є їхня здатність сприяти клінічно значимому зниженню ваги, натомість лікування інсуліном часто асоціюється з її збільшенням. Це надзвичайно важливо, якщо враховувати негативний вплив ожиріння на контроль глікемії, а також формування хибного кола – збільшення маси тіла спричиняє потребу в подальшій інтенсифікації медикаментозного лікування діабету. Слід зазначити, що зумовлене інсулінотерапією збільшення ваги відбувається не лише на початку лікування, а й має тенденцію до подальшого зростання із часом зі збільшенням дози інсуліну [19]. Одночасне застосування базального інсуліну та агоніста рецепторів ГПП-1 здатне компенсувати зумовлене інсуліном збільшення маси тіла [20, 21].

Втрата ваги, зафіксована в клінічних випробуваннях при застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1 протягом 30 тижнів, варіює від 1,5 до 6 кг [7, 22]. Отримані докази свідчать про те, що ефективність втрати ваги є найбільшою для семаглутиду один раз на тиждень (у середньому 4,11 кг порівняно з плацебо), а далі знижується у низхідному порядку: ліраглутид, дулаглутид,

ексенатид, альбіглутид і ліксисенатид [7, 22]. Інсулінотерапія, навпаки, супроводжується збільшенням маси тіла в межах від 3 до 9 кг протягом першого року від початку такого лікування [19]. Традиційно вважається, що пацієнти з ожирінням мають вищий ризик подальшого збільшення ваги на тлі інсулінотерапії [19], утім, дані реальної клінічної практики свідчать, що пацієнти з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) мають більший відносний приріст ваги порівняно з пацієнтами з ожирінням [23]. Це заслуговує на увагу, оскільки наразі існує тенденція призначати базальний інсулін замість агоніста рецепторів ГПП-1 як стартову ін'єкційну терапію пацієнтам із нормальним ІМТ [24], хоча насправді ця популяція має навіть вищий ризик пов'язаного із застосуванням інсуліну збільшення ваги та його подальших несприятливих наслідків.

Гіпоглікемія

Інсулін і похідні сульфонілсечовини пов'язані зі значним ризиком розвитку гіпоглікемії. На відміну від екзогенного інсуліну та стимуляторів секреції інсуліну агоністи рецепторів ГПП-1 збільшують ендогенну секрецію інсуліну залежно від рівня глікемії. Як наслідок, ризик гіпоглікемії при застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1 є низьким. Однак слід пам'ятати, що препарати цієї групи потенційно здатні підсилювати гіпоглікемічний потенціал інсуліну та сульфонілсечовини, сприяючи підвищенню ризику гіпоглікемії [5].

Утім, у дослідженні DUAL II (Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes) ці побоювання не справдилися. Пацієнти, які отримували раніше базальний інсулін і метформін ($\pm$ сульфонілсечовина або глініди), були рандомізовані на прийом комбінацій ліраглутид / інсулін деглідек + метформін один раз на добу або інсулін деглідек + метформін один раз на добу. Учасники мали збігову частоту гіпоглікемії (ліраглутид / інсулін деглідек 24% проти деглідек 25%), незважаючи на значно нижчий середній HbA_{1c} у групі ліраглутид / інсулін деглідек [26].

Таким чином, еквівалентна цукрознижувальна дія агоністів рецепторів ГПП-1 у поєднанні з меншим ризиком гіпоглікемії робить їх бажаною альтернативою інсуліну [7].

Хоча індивідуальні пріоритети щодо контролю ваги в пацієнтів із ЦД 2 типу можуть відрізнятися, заходів з мінімізації ризику гіпоглікемії лікарі та пацієнти повинні дотримуватися завжди. Насамперед стосується пацієнтів з особливо високим ризиком гіпоглікемії – осіб похилого віку; тих, хто не відчуває гіпоглікемії та/або має порушення функції нирок [27]. Крім того, запобігання гіпоглікемії має важливе значення для людей, професійна діяльність яких пов'язана з високим ризиком, наприклад, для водіїв вантажівок, пілотів, працівників правоохоронних органів і рятувальних служб та будь-кого, хто працює з важким обладнанням. У таких випадках бажано вичерпати всі (можливі) варіанти цукрознижувальних засобів із низьким гіпоглікемічним потенціалом перед переходом на прийом препаратів сульфонілсечовини або інсулінотерапію. Щоб мінімізувати ризик гіпоглікемії, не порушуючи глікемічного контролю, агоніст рецепторів ГПП-1 можна розглянути як препарат вибору для осіб, які з тих чи інших причин голодують протягом тривалого часу (наприклад, пацієнти, які дотримуються Рамадану) [28].

Дослідження серцево-судинного ризику

Важливим оновленням консенсусних положень ADA/EASD є рекомендація враховувати анамнез атеросклеротичних ССЗ, серцевої недостатності або хронічної хвороби нирок при виборі підходів до цукрознижувальної терапії [3]. Ця рекомендація базується на нових доказах того, що інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу й агоністи рецепторів ГПП-1 покращують кардіоваскулярні наслідки в пацієнтів з уже наявними ССЗ [3, 29].

За даними Rizzo та співавт., усі агоністи рецепторів ГПП-1, за винятком ліксисенатиду, продемонстрували широкі переваги щодо наслідків атеросклеротичних ССЗ та/або смертності в пацієнтів із наявною серцево-судинною патологією.

До недавнього часу дулаглутид був єдиним представником агоністів рецепторів ГПП-1, для якого не накопичено даних про серцево-судинні наслідки. Однак у червні 2019 року було оприлюднено результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження REWIND, у якому було показано, що дулаглутид достовірно знижує ризик серцево-судинних подій.

Отже, з огляду на результати цього дослідження можна констатувати, що на сьогодні наявні позитивні дані щодо зниження кардіоваскулярної захворюваності на тлі застосування таких агоністів рецепторів ГПП-1, як ліраглутид, семаглутид, альбіглутид і дулаглутид.

Оскільки в дослідженні REWIND не було встановлено нижньої межі HbA_{1c} як критерію прийнятності та не було доказів гетерогенності на основі показника HbA_{1c} на момент входу, можливо, рекомендації щодо захисту серцево-судинної системи слід доповнити застосуванням агоністів рецепторів ГПП-1 з доведеною ефективністю щодо зменшення ризику серцево-судинних подій незалежно від того, чи досягає пацієнт цільового рівня глікемії [30].

Незважаючи на те що інсуліни безпечні для використання пацієнтами з уже наявними ССЗ, бракує доказів щодо користі цих засобів для серцево-судинної системи [32, 33]. Саме тому препаратам агоністів рецепторів ГПП-1 слід віддавати перевагу за необхідності ініціації ін'єкційної цукрознижувальної терапії [3]. Якщо інсулін необхідний для досягнення глікемічного контролю в пацієнтів із ССЗ, то застосування агоністів рецепторів ГПП-1 дозволяє зменшити ризик серцево-судинних катастроф [34]. Залишається не до кінця зрозумілим, чи захист серцево-судинної системи є класовим ефектом агоністів рецепторів ГПП-1, оскільки існують певні відмінності між кардіопротекторними властивостями цих препаратів, продемонстровані в різних дослідженнях.

Ці моменти слід обговорювати з пацієнтами в процесі прийняття рішення щодо інтенсифікації терапії агоністами рецепторів ГПП-1, оскільки докази їхньої користі для серцево-судинної системи в пацієнтів із діагностованим ССЗ є різними. Необхідно враховувати й інші аспекти, які можуть впливати на прийняття рішення щодо вибору препарату цього класу.

Агоністи рецепторів ГПП-1 також продемонстрували зниження відносного ризику ниркових ускладнень порівняно з плацебо. Цей ефект забезпечувався передусім зниженням показників макроальбумінурії [29, 30]. Для кращого розуміння потенційної користі агоністів рецепторів ГПП-1 щодо ниркових наслідків необхідні подальші дослідження.

Призначення ін'єкційних препаратів

На прихильність до терапії значною мірою впливають легкість доставки препарату, частота дозування й інші аспекти його введення [35, 36]. Наприклад, порушення режиму лікування є більш характерним для ін'єкційних засобів, ніж для таблеток, оскільки ін'єкційні препарати складніші у введенні та асоціюються з неприємними відчуттями [37]. Подібним чином прихильність до інсулінових шприців-ручок є кращою порівняно з інсуліном у флаконі.

Наразі агоністи рецепторів ГПП-1 доступні у формі шприців-ручок, однак різні системи доставки відрізняються за складністю використання. Так, шприц-ручка з пролонгованим вивільненням ексенатиду був значно складнішим у застосуванні порівняно з іншими препаратами агоністів рецепторів ГПП-1, оскільки потребував інтенсивного постукування ручкою по долоні ≥ 80 разів перед використанням для відновлення лікарського засобу.

На противагу цьому ліраглутид і семаглутид випускаються в багаторазових шприцах-ручках, при застосуванні яких пацієнту слід просто вибрати правильну дозу, зняти ковпачок з голки та ввести препарат. Різниця в складності між цими двома системами доставки може пояснити кращу прихильність до лікування при застосуванні ліраглутиду порівняно з ексенатидом у реальних умовах [4].

Також відомо, що прихильність до лікування обернено пропорційна кількості щоденних ін'єкцій [39]. За винятком ексенатиду в дозуванні двічі на добу, всі інші агоністи рецепторів ГПП-1 передбачають таку ж або меншу кількість ін'єкцій порівняно з базальним інсуліном (зазвичай вводиться один раз на добу). Високою прихильністю до лікування характеризуються також пролонговані представники агоністів рецепторів ГПП-1, які вводяться один раз на тиждень.

Зазвичай початок інсулінотерапії вимагає суттєвих змін у поведінці пацієнта, які спрямовані на підвищення ефективності та безпеки лікування (наприклад, послідовність прийому їжі або підрахунок кількості спожитих вуглеводів, регулярний самоконтроль рівня глюкози в крові для титрування інсуліну та скринінг на гіпоглікемію). Тягар самоконтролю може суттєво сприяти прогресуванню цукрового діабету в пацієнтів, які розпочинають лікування інсуліном [40]. Оскільки агоністи рецепторів ГПП-1 характеризуються мінімальним ризиком гіпоглікемії, в пацієнтів немає потреби контролювати рівень глюкози, крім випадків одночасного застосування з іншими препаратами з високим гіпоглікемічним потенціалом. Отже, вибір на користь агоністів рецепторів ГПП-1 як стартової ін'єкційної терапії звільняє пацієнтів від тягара самоконтролю та покращує прихильність до лікування.

Безпека і переносимість

Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту є найпоширенішими побічними ефектами терапії агоністами рецепторів ГПП-1 та основною причиною відміни їх прийому [7, 43, 42]. Серед широко використовуваних агоністів рецепторів ГПП-1 найвищі показники частоти нудоти та блювання має семаглутид, за ним у порядку зниження розташовуються дулаглутид, ліраглутид, ексенатид.

Цікаво, що в дослідженні DUAL II [26], де порівнювалася комбінація ліраглутид / інсулін деглюдек з інсуліном деглюдек окремо, шлунково-кишкові побічні ефекти в групі ліраглутиду / інсуліну деглюдек виникали значно рідше порівняно з даними, отриманими в інших дослідженнях [46]. Автори дослідження DUAL II пов'язують такі результати з низькими дозами стартової терапії та повільним титруванням.

Враховуючи високу ймовірність шлунково-кишкових симптомів, важливо обговорити це з пацієнтом перед початком застосування агоністів рецепторів ГПП-1. Терапію цими засобами доцільно розпочинати з найнижчих доз і проводити титрування з урахуванням скарг пацієнта з боку шлунково-кишкового тракту.

Пацієнти, у яких виникають реакції в місці ін'єкції, також мають велику ймовірність припинення терапії [5]. Загалом ці реакції є рідкісними, однак ризик їх розвитку є вищим порівняно з аналогами інсуліну ($\leq 0,1\%$ для аналогів інсуліну) [47]. Згідно з результатами дослідження SUSTAIN, ексенатид із пролонгованим вивільненням мав найвищий ризик розвитку місцевих реакцій шкіри – 22 проти 1,2% у групі семаглутиду [45].

З погляду безпеки основною перевагою агоністів рецепторів ГПП-1 перед інсуліном є зниження ризику гіпоглікемії. Однак

існують занепокоєння, що агоністи рецепторів ГПП-1 можуть збільшувати ризик медулярного раку щитоподібної залози, а також захворювань підшлункової залози та жовчного міхура. Загалом агоністи рецепторів ГПП-1 здатні підвищувати рівень ліпази й амілази в сироватці крові, хоча це не асоціюється зі зростанням ризику панкреатиту [48]. У сліпих довгострокових дослідженнях не було виявлено суттєвих відмінностей у частоті панкреатиту, раку підшлункової залози або медулярного раку щитоподібної залози між групами агоністів рецепторів ГПП-1 і плацебо [49]. Утім, існують дані, що свідчать про підвищення ризику жовчнокам'яної хвороби на тлі застосування агоністів рецепторів ГПП-1, хоча це не призводить до збільшення ризику гострого панкреатиту, пов'язаного із жовчнокам'яною хворобою [48, 50, 51].

Останнім міркуванням безпеки, яке варто відзначити, є вищий ризик ускладнень ретинопатії, котрий спостерігався при застосуванні семаглутиду в дослідженні SUSTAIN6 [52]. Це відбувалося переважно в пацієнтів зі швидким покращенням глікемічного контролю. Подібна тенденція мала місце також у дослідженні DCCT серед пацієнтів, яким із метою інтенсифікації лікування діабету призначали інсулін. Для пояснення причини цього ускладнення та його подальших наслідків необхідні добре сплановані довгострокові дослідження.

Міркування щодо вартості

Мабуть, основним обмеженням для широкого використання агоністів рецепторів ГПП-1 є їхня вартість. Однак дослідження економічної ефективності, які включають не лише вартість ліків, а й інші витрати, пов'язані з охороною здоров'я та якістю життя, вказують на те, що витрати на придбання агоністів рецепторів ГПП-1 компенсуються скороченням інших витрат, асоційованих з охороною здоров'я. Відтак, широке застосування агоністів рецепторів ГПП-1 вважається економічно доцільним

[4, 54]. Примітно, що застосування агоністів рецепторів ГПП-1 виключає необхідність самоконтролю рівня глюкози, натомість застосування інсуліну постійно пов'язане із цими додатковими витратами. Також слід враховувати, що вартість аналогів інсуліну за останні кілька років суттєво зросла, тому для пацієнтів із середнім HbA_{1c} 8-8,5% (як у РКД) паритет вартості агоністів рецепторів ГПП-1 та аналогів інсуліну в багатьох випадках є подібним [59, 60].

Людські інсуліни дешевші порівняно з агоністами рецепторів ГПП-1, хоча їх прямі порівняння в дослідженнях не проводили.

Висновки

Сучасні настанови в більшості випадків рекомендують використовувати агоністи рецепторів ГПП-1 як стартову ін'єкційну терапію в пацієнтів із ЦД 2 типу замість базального інсуліну. Перевагами цих препаратів є подібна або вища глікемічна ефективність, зниження ваги, менший ризик гіпоглікемії, а також кардіопротекторні ефекти в пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ. Дані реальної клінічної практики свідчать про те, що прихильність є неоптимальною як для агоністів рецепторів ГПП-1, так і для інсуліну. Основною причиною недотримання прийому агоністів рецепторів ГПП-1 є несприятливі шлунково-кишкові симптоми. За умов дотримання прихильності до терапії агоністами рецепторів ГПП-1 пацієнти отримують численні переваги порівняно з базальним інсуліном, насамперед за рахунок зменшення тягара самоконтролю.

Стаття друкується в скороченні.

Alexopoulos A., Buse J.B. Initial injectable therapy in type 2 diabetes: key considerations when choosing between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and insulin. *Metabolism*. 2019 Sep; 98: 104-111. Published online 2019 Jun 27. doi: 10.1016/j.metabol.2019.06.012.

Переклад з англ. В'ячеслав Килимчук



ВІКТОЗА® ліраглутид

Зниження кардіо-васкулярних ризиків^{1, 2}

Суттєве зниження HbA_{1c} ³⁻⁹

Істотне зниження маси тіла³⁻⁹

Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу^a
За рекомендаціями ADA 2022 слід обрати арГПП-1,
перш ніж призначити інсулін, коли це можливо.¹⁰

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІКТОЗА® (VICTOZA®)***

Рескрипційне посвідчення № UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017.

Склад: діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантного ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропілгліколі, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Клінічні характеристики. Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатності контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих, підлітків та дітей віком від 10 років як доповнення до дієти та фізичних вправ - у монотерапії, коли застосування метформи вважається недостатнім через непереносимість або протипоказання; у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози. Дозування** для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза - 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. **Спосіб введення** Віктозу® не можна вводити внутрішньовеноно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічались нудота і діарея, часто - блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх виразність протягом декількох днів або тижнів зазвичай зникає. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно і з сульфонілсечовиною. Порушення метаболізму і живлення. Розлади нервової системи. Розлади травної системи. Розлади серцево-судинної системи. Розлади імунної системи. Інфекції та інвазії. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади функції нирок та сечовидільних шляхів. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Розлади з боку печінки та жовчних проток. Лабораторні дослідження. Термін придатності: 30 місяців. Після першого застосування - 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C - 8°C) подаль від морозильної камери. Не заморозувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C - 8°C). Не заморозувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** A/T Ново Нордиск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду.** 20.01.2021

^a Під "Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу" мається на увазі лікування недостатності контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих. ADA — American Diabetes Association; арГПП-1 — агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.

¹⁰ Ново Нордиск. *** Віктоза®, *** Інформація подано скорочено.

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

Посилання:

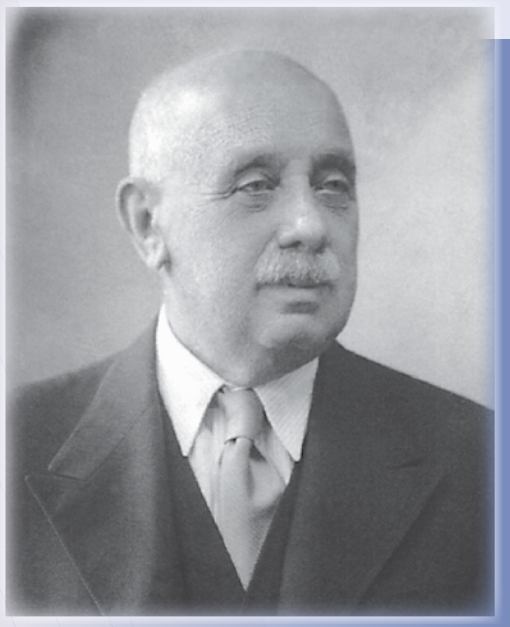
1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІКТОЗА® (VICTOZA®)
3. Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel group, open-label trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65(4):397-407.
4. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus linsitinide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomised controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1501-1509.
5. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013;381(9861):117-124.
6. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AM, et al; Harmony 7 Study Group. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):289-297.
7. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.
8. Dungan KM, Provedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357.
9. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9724):1447-1456.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022;45 (Suppl. 1):S125-S143.

UA/27/00042

novo nordisk®

ТОВ «Ново Нордиск Україна», вул. Болсунівська 13-15, ІТ Бізнес Центр, 7-й поверх, 01014, Київ, тел. +38 044 389 4400, www.novonordisk.ua, www.diabet.org.ua

ВІКТОЗА® ліраглутид



Справа життя Гедеона Ріхтера продовжує служити людству

Цьогоріч виповнюється 150 років від дня народження Гедеона Ріхтера – винахідника, підприємця та засновника всесвітньовідомої фармацевтичної компанії. Життєва стежка Гедеона Ріхтера була тернистою та звивистою, йому довелося пройти жажіття нацистської окупації, проте незламність і наполегливість допомогли здолати труднощі та досягти чималих висот. Мабуть, ці досягнення були б неможливі без таких особистих якостей, як повага до людей і безмежна відданість власній справі. Наразі його компанія продовжує розвиватися та гідно відповідає на складні виклики сьогодення, допомагаючи українському народу в боротьбі з російською агресією. Тому сьогодні ми з урядом згадуємо Гедеона Ріхтера, життєва історія якого тісно переплетена з історією компанії.

Від учня аптекаря до дипломованого фахівця

Гедеон Ріхтер народився 23 вересня 1872 р. у селищі Ечед (угор. Ecséd) недалеко від м. Дьйондьйош (угор. Gyöngyös) у родині землевласників-комірів з єврейським корінням. Його пращурами по батьківській лінії були угорські євреї-купці, що оселилися в Угорщині наприкінці XVIII ст. у маєтку барона Подманіцкі в м. Асод (угор. Aszód) графства Пешт. Батьки Гедеона Ріхтера в 1860 р. придбали маєток площею 610 га в селищі Ечед, після чого фінансова ситуація родини стала швидко покращуватися. Втім, сімейне життя, що розпочалося так багатонадійно, було зруйноване ранньою смертю. Невдовзі після народження Гедеона від післяпологового сепсису померла його мати, а через декілька років помер і батько. Вихованням осиротілого Гедеона та двох його старших братів займалися дідусь і бабуся по материнській лінії й одна з бездітних кузин їхньої матері.

Майбутній винахідник здобув середню освіту в престижній францисканській середній школі в м. Дьйондьйош, а починаючи з 15-річного віку провів три роки як учень аптекаря. Цілком імовірно, що на вибір його професії вплинула передчасна смерть батьків, оскільки обоє померли від хвороб, які можна було б вилікувати за наявності потрібних ліків.

Після отримання сертифіката учня аптекаря Гедеон Ріхтер вступив до Будапештського університету. Закінчивши в 1895 р. університет із дипломом фармацевта, він пройшов обов'язкову дворічну фармацевтичну підготовку, потрібну для незалежного управління аптекою. Щоб отримати більше досвіду в європейській фармацевтичній справі та фармацевтичному виробництві, в 1897 р. Ріхтер розпочав подорож Західною Європою.

У той час популярності набирала абсолютно новий вид лікування – органотерапія. Цей лікувальний підхід ґрунтувався на переконанні, що хвороби людини можна вилікувати за допомогою екстрактів ендокринних залоз тварин. Ріхтер розумів довгострокове значення нової терапії та присвятив своє життя її розробленню та впровадженню в Угорщині.

Перші успіхи

Продавши свій спадок, у 1901 р. Гедеон придбав аптеку «Шаш» (з угор. – орел), яка й досі належить компанії. Невдовзі в підвалі аптеки він організував біологічну препаративну лабораторію та лабораторію для проведення хімічних експериментів і згодом почав виготовляти та продавати тонізуювальні засоби й різноманітні органотерапевтичні гормональні препарати, виготовлені з органів тварин. Для тогочасної Угорщини це була новаторська справа, тому Гедеону Ріхтеру довелося ризикувати, стаючи на незвіданий шлях. Першим продуктом був ін'єкційний Tonogen Suprarenale, що містив отриманий із надниркових залоз адреналін. Він почав випускатися в 1902 р. та привернув неабияку увагу до аптеки Гедеона. Цікаво, що сам адреналін був відкритий японськими вченими лише через рік.

У 1902 р. Гедеон одружився на Анні Вінклер, єдиній дочці Бернати Вінклера, багатого єврейського виробника лісоматеріалів і торговця в м. Сегед. Ріхтер завжди міг розраховувати на підтримку Анни та її родини в усьому. Родина Вінклерів зіграла важливу роль у його житті, а придане Анни допомогло зайнятися розвитком аптеки.

Від самого початку розробка нових продуктів ґрунтувалася на тісній творчій співпраці з відомими лікарями. У 1902 р. Гедеон почав видавати регулярну професійну брошуру під назвою «Звіт із фармакотерапії», яку безкоштовно розповсюджував серед лікарів. У звіті були представлені науково обґрунтовані описи терапевтичної дії власних лікарських засобів.

Оскільки справи поступово йшли вгору, аптека «Шаш» невдовзі виявилася замалою для підтримки бізнесу, що зростав. У 1906 р. після довгих роздумів Гедеон Ріхтер прийняв рішення про відкриття фармацевтичної компанії. Спочатку він придбав ділянку землі площею близько 1000 м² за адресою Черкес Стріт, 63, що розташована в межах теперішньої території компанії. З огляду на обмежені фінансові можливості Гедеон Ріхтер побудував тут невеличкий завод, заклавши тим самим підвалини сучасної фармацевтичної промисловості Угорщини. «Аптечна фабрика» (так місцеві жителі спочатку називали завод) почала свою роботу у вересні 1907 р. У той час було сформовано три основні засади, на яких досі ґрунтується діяльність компанії «Гедеон Ріхтер»:

- продавати лише ті лікарські засоби, що «вважаються в медичній літературі загалом хорошими та корисними для лікування хворих»;
- виготовляти ці продукти «з максимально можливою точністю» та вдосконалювати отримані результати;
- успішно конкурувати з «великими іноземними компаніями, що працюють у цій галузі».

Отже, основною цінністю для Гедеона було піклування про здоров'я людей. Для досягнення цієї мети він намагався виготовляти ефективні та високоякісні препарати, прокладати шлях у розробці й успішно конкурувати на ринку. Зазначеними принципами компанія керується й сьогодні. Ріхтер заклав основи своєї репутації від самого початку діяльності, тому невдовзі його компанія була визнана одним із найкращих міжнародних постачальників.

Лінійка лікарських засобів невпинно розширювалася, й на додачу до органотерапевтичних препаратів тваринного походження, що становили основний продуктивний портфель компанії, було налагоджено виробництво фітохімічних і синтетичних препаратів. У ранньому асортименті продуктів чималий успіх мали серцевий засіб Адіган, дезінфікувальний засіб Хіперол і жарознижувальний засіб Калмопірін. Останні два препарати випускаються донині.

Між двома війнами

Втім, безтурботні часи інновацій і стрімкого розвитку «Гедеон Ріхтер» тривали недовго. Після закінчення Першої світової війни в березні 1919 р. було проголошено утворення Угорської Радянської Республіки. Новий уряд націоналізував компанію та призначив її керівником виробничого комісара. Рада

народних комісарів вимагала від Гедеона Ріхтера розпочати співпрацю, погрожуючи арештом у разі незгоди. Ріхтер зі своєю родиною таємно втік до Сегеда та певний час переховувався в будинку свого тестя. Проіснувавши всього 4 міс, радянський режим був повалений у серпні угорськими військами, а Гедеон зміг повернутися до справ компанії.

Наприкінці 1920-х рр. компанія виготовляла вже близько 150 лікарських засобів. Винятково важливими з них був ін'єкційний препарат окситоцину Гландуїт-рин, Естрон, а також інсулін. Із метою збільшення ефективності препаратів компанія почала поєднувати різні активні інгредієнти. Дуже популярним на той час був комбінований знеболювальний засіб Неотонакаїн, який використовували для видалення зубів.

Гедеон Ріхтер вирішив створити глобальну торгову мережу наприкінці 1920-х рр., коли Угорщина була в центрі економічної кризи. Це стало початком торгової та представницької мережі, що впродовж кількох наступних років охопила весь світ і дала змогу продавати продукти компанії в близько 100 країнах. Гедеон Ріхтер відкрив десять дочірніх компаній за кордоном. Заводи в Лондоні, Мехіко, Мілані, Сан-Паулу, Загребі та Варшаві були найважливішими центрами виробництва фармацевтичних інгредієнтів. У 1930-х рр. «Гедеон Ріхтер» стала однією з найважливіших компаній міжнародної торгівлі в Угорщині.

Варто зауважити, що Ріхтер свідомо уникав позик і кредитів, використовував для розвитку виробництва лише власні кошти. Розсудлива ділова політика заклала основу для стабільної позиції компанії, що захистила її від руйнівного впливу Великої депресії.

У 1939 р. успішна діяльність Гедеона Ріхтера обірвалася у зв'язку з початком Другої світової війни та запровадженням «єврейських законів». Простого факту єврейського походження виявилось достатньо, щоб відсторонити його з посади голови ради директорів. Навіть Ватикан став на захист відомої в усьому світі постаті в угорській фармацевтичній промисловості, яку зробили аутсайдером на своїй батьківщині. У 1943 р. папський нунцій Анджело Ротта відвідав компанію та передав Гедеону Ріхтеру особисту подяку Святого Отця за благодійну діяльність у часи війни.

Віддане служіння батьківщині

За кілька днів до німецької окупації Гедеон Ріхтер зміг вивести сина з Угорщини, проте сам не захотів покидати батьківщину. Завдяки широким міжнародним зв'язкам йому було надано швейцарський охоронний лист Червоного Хреста, який давав можливість безперешкодно виїхати з країни.

Очевидці розповідали, що на його пальто була жовта зірка, а в очах стояли слози, коли він попрощався з компанією та повідомив, що їде до Швейцарії. Врешті-решт він не поїхав, бо не хотів чи не міг залишити свою батьківщину. Гедеон вважав своїм обов'язком навіть у скрутні часи підтримувати компанію, якій він присвятив усе своє життя та яка разом із його родиною була змістом його життя. Він не міг оцінити ситуацію

реалістично й не відчував небезпеки, в якій перебував. Гедеон хапався за ілюзію, що з ним не може статися нічого поганого, оскільки сам ніколи не заподіював шкоди іншим. Він був упевнений, що репутація та міжнародне визнання захистять його навіть у часи сліпої ненависті. На жаль, це було трагічною помилкою.

На початку грудня 1944 р. Гедеона Ріхтера разом із дружиною змусили переїхати до міжнародного гетто, де вони мешкали разом з іншими євреями в будинку на розі вулиці Йожефа Катона, 21, що перебував під дипломатичним захистом посольства Швеції. Коли фронт наблизився до Будапешту, в зруйнованому місті розгулялися грабунок, страти та насильницькі дії. Кількість нападів і кривавих злочинів проти євреїв значно зросла.

Під приводом перевірки особистості озброєний загін партії «Схрещені стріли» притягнув жителів будинку по вулиці Йожефа Катона, 21, до партійної будівлі партії на вулиці Андраші, 60 (теперішній Дім терору). Після вилучення документів і цінних речей усіх заарештували. Наступного дня на світанку їх вивели на вулицю, чоловіків і жінок розділили та під конвоем повели в напрямку Дунаю. Коли вони підійшли до річки, колону чоловіків зупинили в провулку та змусили роздягнутися до білизни. Перших 50 чоловік відвели до набережної, розстріляли та скинули в річку. Серед них був 72-річний Гедеон Ріхтер. Важко уявити, що життя освіченої, креативної людини, що заслуговувала значно кращої долі, обірвалося через жакхливий акт терору.

Дружина Ріхтера пережила війну, але психологічно так ніколи й не оговталася від жакхливої трагедії. Тіло Гедеона не знайшли. У родинному склепі в невеликому швейцарському місті Лугано розташована символічна могила. Через пів століття угорський письменник Йено Хідвегі присвятив Гедеону Ріхтеру такі слова: «Він був справжньою людиною, що знала значення вірності власним принципам. Він створив дещо вічне, і його ім'я навіки буде пов'язане із цим творінням».

За словами очевидців, Гедеон Ріхтер був унікальною особистістю та поєднував у собі риси новатора, сміливця й розсудливого бізнесмена. Він був спокійною, скромною, задумливою, працюютою та врівноваженою особистістю. Його завжди вирізняло доброзичливе ставлення до людей. Ніхто ніколи не чув, щоб він підвищував голос. Ріхтер завжди вимагав високої дисципліни, просив своїх робітників працювати старанно та сумлінно й винагороджував за отримані результати. Працівники компанії перебували в атмосфері поваги та захищеності, отримували заробітну плату вище середнього рівня. Бути працівником компанії вважалося престижним.

Нові обрії «Гедеон Ріхтер»

Після війни керівництво «Гедеон Ріхтер» здійснювалося тимчасовим Робочим комітетом. Це були важкі часи післявоєнної розрухи, коли Угорщина опинилася за «залізною завісою». Відсутність експорту та безладне управління компанією ледь не призвели до її банкрутства. Лише в 1954 р. вдалося вийти на стабільний прибуток. У 1956 р. компанія перейшла під керівництво талановитої, освіченої й енергійної директорки Едіт Варги, а в 1957 р. було розроблено та схвалено довгостроковий план розвитку компанії. Основним напрямом продовжували залишатися інновації та модернізація.

Потужним стимулювальним чинником було право компанії на власний розсуд використовувати більшу частину отриманої іноземної валюти, що дало змогу закуповувати сучасне імпортне виробниче обладнання та сприяло втіленню новітніх розробок і розробленню лінійки інноваційних продуктів. Зокрема, в 1974 р. було налагоджено виробництво одного з найуспішніших препаратів компанії – Кавінтону.

Починаючи з 1991 р. компанію чекали нелегкі роки адаптації до ринкової економіки. Потрібно було негайно проводити реструктуризацію компанії та розвивати маркетинговий напрям. Ці амбітні цілі були реалізовані під керівництвом нового генерального директора Еріка Богша. У другій половині 1990-х рр. компанія «Гедеон Ріхтер» почала створювати виробничі потужності за кордоном.

Наступні стратегічні зміни відбулись у 2010 р. Вони передбачали трансформацію «Гедеон Ріхтер» в інноваційну спеціалізовану фармацевтичну компанію,



яка впроваджуватиме бізнес-модель високої доданої вартості. Основними пріоритетними задачами компанії стали:

- оригінальні дослідження, зосереджені на захворюваннях центральної нервової системи;
- створення одного з найширших портфелів для охорони здоров'я жінок у всьому світі;
- створення всебічної та конкурентоспроможної біологічно подібної лінійки продуктів, яка розширила би портфель компанії продуктами з високою доданою вартістю.

Сьогодні дослідна діяльність компанії зосереджена на відкритті та розробленні ефективних препаратів для боротьби із захворюваннями центральної нервової системи. Основна увага приділяється молекулам, що можуть використовуватися для лікування хронічного болю, шизофренії та тривожних розладів. Останнім досягненням у дослідженні оригінальних препаратів компанії є антипсихотичний лікарський засіб карипразин. Цей препарат було розроблено дослідниками компанії «Гедеон Ріхтер» для лікування біполярної манії та шизофренії спільно з компанією Allergan. Препарат був затверджений Управлінням із контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) за обома показаннями у 2015 р. і з 2016 р. успішно продається в Сполучених Штатах під торговою назвою Vraylar. У 2017 р. Європейська комісія надала ліцензію на продаж карипразину в країнах Євро-союзу для лікування шизофренії в дорослих. В Україні карипразин реалізується під торговою назвою Реагіла.

Із метою розширення виробництва гінекологічних препаратів наприкінці 2010 р. компанія «Гедеон Ріхтер» здійснила два великі придбання – швейцарської фармацевтичної компанії PregLem (займається розробленням і впровадженням інноваційних лікарських засобів, які застосовуються в репродуктивній медицині, та препаратів для лікування доброякісних гінекологічних захворювань) і німецької компанії Grünenthal (спеціалізується на розробленні контрацептивів). Придбання у 2016 р. біотехнологічної швейцарської компанії Finox Holding

дало змогу «Гедеон Ріхтер» закріпитися в терапевтичній галузі жіночої фертильності. «Гедеон Ріхтер» є однією з небагатьох компаній у світі, які представляють повний асортимент гінекологічних лікарських засобів.

Соціально відповідальний бізнес

Компанії є чим пишатися, але сьогодні важливішими є її чітка соціальна позиція та прагнення допомагати людям. Із початком повномасштабної війни проти українського народу загострилася проблема забезпечення медичних установ і пацієнтів лікарськими засобами, адже були порушені логістичні ланцюги й чимало складів із медикаментами було знищено в ході бойових дій. «Гедеон Ріхтер» не стояла осторонь цих проблем. На запит українських благодійних фондів і громадських організацій компанія почала налагоджувати поставки необхідних лікарських засобів у вигляді гуманітарної допомоги. Сьогодні це має критично важливе значення для хворих у період невизначеності та фінансової нестабільності. Також за сприяння компанії було організовано постачання гуманітарної допомоги через міжнародний центр. Багато хто з угорських колег займається волонтерською діяльністю та продовжують допомагати українським біженцям, які потребують допомоги.

Із перших днів війни керівництво компанії підтримало співробітників представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні. Багато працівників українського офісу компанії займаються волонтерством, а дехто зі зброєю в руках захищає нашу країну від російської агресії. Наразі представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні поступово повертається до звичного режиму роботи та продовжує в цей складний для нас час надавати різнобічну підтримку лікарям, фармацевтам і пацієнтам. Разом ми обов'язково переможемо!

Публікацію підготовлено за матеріалами, наданими компанією «Гедеон Ріхтер».

Підготував В'ячеслав Килимчук

3y

Добро завжди на часі

Попри війну в ІПАГ модернізували дитяче реанімаційне відділення

Незважаючи на складнощі воєнного стану, в якому наразі перебуває наша країна, 6 вересня в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ) відкрили оновлену дитячу реанімацію. Силами та коштом фундації Smart Impact застаріле приміщення було переоснащено за стандартами світового рівня. Бюджет проєкту становив близько 20 млн гривень.

була в аварійному стані. Професор Олексій Костянтинович Слепов згадує: «Банально не вистачало ліжок, тож ми не могли надавати допомогу всім пацієнтам. Підлога була пошкоджена: кахлі були побиті, здіймався пил від цементу. Оскільки вентиляція була практично відсутня, повітря забруднювала стійка внутрішньолікарняна мікрофлора. Це негативно впливало на пацієнтів, адже новонароджені не мають набутого імунітету. В приміщенні з киснем зношена електромережа могла призвести до короткого замикання з фатальними наслідками. Ми мріяли про гідні умови для пацієнтів! Тепер ми зможемо збільшити кількість операцій і підвищити їхню ефективність».

Усі реалізовані рішення – точний розрахунок команди досвідчених лікарів, технічних спеціалістів, керівництва Інституту й експертів із проєктування медичних закладів. Проєктом капітального відновлення займалося архітектурне бюро EGM Architecten (Нідерланди), яке понад 45 років спеціалізується на розробленні рішень для об'єктів охорони здоров'я.

У реанімаційному відділенні вдосконалили систему електропостачання, встановили новітню пожежну сигналізацію, мережу вентиляції, систему контролю доступу та багато іншого. Реанімація отримала понад 60 одиниць обладнання, зокрема сучасні реанімаційні модулі, комплексні системи моніторингу, монітори з модулями капнографії, реанімаційні ліжка, інфузійні та шприцеві помпи, електровідсмоктувачі.

Лікарі сподіваються, що завдяки новим умовам праці, високотехнологічному оснащенню та збільшенню на 30% кількості місць зникне черга на планові хірургічні втручання й зросте рівень виживаності критичних пацієнтів. Крім того, новонароджені значно менше перебуватимуть у реанімації – до реконструкції зазвичай малюки проводили там 3-3,5 тиж.

До відновлення реанімація не мала вентиляції, потрібного устаткування, достатньої кількості місць, а електрична мережа у відділенні взагалі





«Наша стратегія полягає в тому, щоб посилити мозкові центри медицини, давши надію сотням тисяч українських пацієнтів. Наразі, отримавши належні умови праці, лікарі сфокусовані на своїй справі: рятувати дітей, а не вирішувати побутові проблеми. В межах проекту також реалізовано багато рішень, покликаних підбати про час і психологічний стан лікарів і медперсоналу, про комфорт і спокій пацієнтів. Лікарі в польових умовах здатні на багато, українські лікарі в комфортних умовах здатні майже на все», – коментує Ірина Термерко, директорка фундації надієтворення Smart Impact.

«Із гордістю заявляю, що реанімаційне відділення в ІПАГ – найкраще в Україні. Більше ви ніде такого не знайдете, і за це ми дякуємо фундації Smart Impact, що фінансувала проект та опікувалася його втіленням», – зазначає Віталій Цимбалюк, президент Національної академії медичних наук України.

ПРО ІПАГ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» – провідна вітчизняна науково-дослідна установа в галузі охорони здоров'я матері та дитини. Щорічно стаціонарне лікування в Інституті проходять близько 5000 пацієнтів, 20 000 – отримують консультації, виконується понад 1200 складних операцій для дітей з усієї України. У закладі успішно лікують новонароджених із патологією внутрішніх органів, асоційованою з високим ризиком смерті й інвалідизації. Заклад унікальний тим, що лікарі-практики працюють спільно з науковцями, тож ефективність надання допомоги значно зростає. Наприклад, при гастрошизисі, коли всі органи новонародженого перебувають зовні, завдяки впровадженню хірургії перших хвилин вдалося знизити летальність зі 100 до 0%, і це найкращий показник у світі.

ПРО БФ SMART IMPACT

«Фундація надієтворення Smart Impact» – благодійний фонд, заснований 2020 року з метою посилювати медичну науку та українську медицину й поліпшувати рівень надання медичних послуг. Надієтворці підтримують мозкові центри медицини через постійні програми підвищення кваліфікації провідних лікарів, проекти із забезпечення державних медичних закладів високоспеціалізованою допомогою потрібним обладнанням і технікою, реанімобілями.

ТЕХНОЛОГІЧНІ РІШЕННЯ

Система рівномірного енергоефективного освітлення приміщень і система аварійного освітлення дають відділу змогу функціонувати в разі від'єднання живлення від електромережі та закінчити потрібні маніпуляції.

Система захисту мережі електроосвітлення від струмів короткого замикання та перевантажень забезпечує безперебійну роботу приладів у реанімації, що є надважливим.

Система гарантованого електропостачання перемикає живлення з одного джерела на інше. У разі вимкнення електроенергії, тобто якщо буде знеструмлено обидва джерела, протягом 30 хвилин система підтримуватиме роботу ключових приладів, тож лікарі матимуть можливість виробити алгоритм подальших дій.

Новітня пожежна сигналізація та система керування евакуацією дозволяє виявити пожежу безпосередньо в приміщенні, де вона сталася, і вимкнути силову й вентиляційне обладнання, щоб уникнути поширення вогню. Це устаткування пізніше можна масштабувати на весь заклад.

Сучасна система контролю доступу у відділення підтримує безперешкодне потрапляння для працівників й унеможливорює – для сторонніх осіб.

МЕРЕЖА ВЕНТИЛЯЦІЇ, КОНДИЦІОНУВАННЯ Й ЛІКУВАЛЬНИХ ГАЗІВ

Найсуворіші стандарти діють для реанімацій та операційних. Від рівня стерильності в таких приміщеннях багато в чому залежать хід, успіх операцій, процес відновлення пацієнта.

Чисті приміщення ізолювані, з внутрішньою системою повітрообміну. Завдяки цьому в приміщеннях мінімум бактеріальних агентів, токсинів, які шкодять пацієнтам, інструментам, препаратам.

Установки з НЕРА-фільтрами очищують повітря в усіх приміщеннях. Палати, реанімаційний зал і маніпуляційна за стерильністю прирівнюються до операційної.

Припливно-витяжна установка Rosenberg сконструйована спеціально для цього закладу згідно зі стандартами ІСО для реанімаційних палат: 4 ступені очищення повітря, система зволоження, повна автоматизація.

Реанімаційні модулі (консолі) для кожного ліжка оснащені виходами кисню, стиснутого повітря й вакууму. Це економить простір: усе потрібне для підтримання життєдіяльності пацієнта вбудовано в консоль чи кріпиться на неї.

МАТЕРІАЛИ

Спеціальний медичний лінолеум не ковзає, має антистатичний ефект, стійкий до впливу хімікатів, бактерій, шкідливих мікроорганізмів.

НРЛ-панелі на стінах – екологічний, вологостійкий, довговічний, стійкий до механічних пошкоджень, перепадів температур, хімічних речовин, матеріал; гарантовано прослужить понад 20 років.

СУЧАСНЕ МЕДИЧНЕ ОБЛАДНАННЯ ТА МЕБЛІ

Нова комп'ютерна техніка забезпечує цифровізацію процесів й дозволяє оптимізувати роботу лікарів.

Монітори пацієнта фіксують основні життєві показники пацієнта щосекунди, а модулі капнографії дають змогу контролювати стан пацієнтів у критичних ситуаціях.

Шприцеві помпи дозволяють повільно вводити ліки з надмалою стабільною швидкістю, як-от 0,5 мл/год, що особливо важливо для новонароджених і під час використання препаратів, щодо яких дуже важлива швидкість введення. Помпи замінили людей, які можуть помилитися.

Інфузійні помпи використовують для нон-стоп введення ліків упродовж доби. Так, наприклад, вводять парентеральне харчування – повільно, день у день, поки дитина не почне харчуватися через рот.

Дитячі реанімаційні ліжка полегшують роботу лікаря й підвищують комфорт пацієнта. Ложе, розділене на секції, електрична система керування – до цього пацієнтів треба було рухати, перекладати й тримати руками.

Підігрівачі інфузійних речовин допоможуть запобігти багатьом побічним наслідкам, як-от післяопераційній кровотечі.

ВІС-моніторинг використовують в операційних під час загальної анестезії для розуміння глибини знеболення. Це контроль за анестезією: не надто сильна, щоб мати ризик зупинки серця, і не надто легка, щоб не відчувати біль.

Стелажі й системи зберігання для розміщення медичного обладнання, приладів та інших речей економлять час і нерви медперсоналу.

Сучасні медичні меблі й техніка спеціального призначення встановлені в усіх палатах й інших приміщеннях.

Достатня кількість розеток, щоб закрити всі потреби.

Медичні шторки для кожного лікарняного ліжка надають приватності пацієнтам замість ковдр, які раніше батьки чи медперсонал зазвичай тримали в руках, щоб закрити дітей від сторонніх під час маніпуляцій. Це особливо важливо для дітей у загальних палатах.

ПЕРЕПЛАНУВАННЯ ПРИМІЩЕННЯ

Повна автономність відділу від інших корпусів і поверхів інституту дає можливість відділу бути незалежним від технічних, ремонтних, побутових та інших ситуацій.

Оновлений дизайн приміщення сприяє комфортному стану пацієнтів; це впливає на швидкість відновлення.

Зручна рецепція в місці, де лікар може тримати в полі зору відділення, не встаючи з місця. Головне – це комфортні робочі місця з новими комп'ютерами, місцем для документації. Так організовувати роботу відділу значно легше.

Зона для батьків пацієнтів, якої раніше не було.

Комфортні палати – сумісні для новонароджених та окрема – для підлітків. У підсумку в палатах побільшало простору для лікарів, що підвищує зручність надання допомоги дітям, які цього потребують.

Зручне розташування лікарського посту, завдяки чому видно всіх пацієнтів і їхні монітори (раніше доводилося бігати по приміщеннях).

Маніпуляційний кабінет також з'явився після перепланування. Тепер у лікарів є спеціальне місце для приготування розчинів у максимально стерильних умовах, адже маніпуляційний кабінет також належить до чистих приміщень.

Оновлений реанімаційний зал – це кімната невідкладних маніпуляцій, яка теж є чистим приміщенням. Це важливо, враховуючи, що пацієнти, які потрапляють у цей кабінет, дуже чутливі до різних подразників. Зал обладнано реанімаційним модулем і зручною системою зберігання всіх потрібних медичних приладів. Так лікарі швидше знаходять інструменти для реанімації.

Кімната відпочинку, кухня, ординаторська, пральня, нові вбиральня й духова, гардероб. Усі кімнати оснащені новими меблями, кондиціонерами. У пральні навіть є потужна сушильна машина.



КІСТОЧКИ ТРЕБА НЕ ПЕРЕМІВАТИ, А ЗМІЦНЮВАТИ!

КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ

**1 ТАБЛЕТКА
НА ДОБУ**

- Поповнює нестачу кальцію та вітаміну D²
- Знижує ризик переломів³
- Покращує дотримання призначеної терапії⁴

перші жувальні таблетки¹
зі смаком лимону, які містять

1000 мг + 800 МО
кальцію вітаміну D₃



1. Morion Data Q3 2017 в Україні. 2. Weaver C.M. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2016 Jan;27(1):367-76. 3. У пацієнтів старше 66 років при застосуванні комбінації кальцію 1000 мг та віт D 400 МО згідно з дослідженням Larsen ER et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Prevents Osteoporotic Fractures in Elderly Community Dwelling Residents: A Pragmatic Population-Based 3-Year Intervention Study. JBMR 2004;19(3):370-8. 4. Saini SD et al. Am J Manag Care 2009;15(6):e22-e33. **КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ** (Р.П. № UA/12922/01/01 від 16.08.2018). **Діючі речовини:** 1 таблетка містить кальцію карбонату 2500 мг, що еквівалентно 1000 мг кальцію, холекальциферолу (вітаміну D₃) – 20 мкг (800 МО) у вигляді концентрату холекальциферолу 8 мг. **Форма випуску:** таблетки жувальні. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні домішки. Кальцій, комбінації з вітаміном D та/або іншими препаратами. Код АТХ A12A X. **Показання:** профілактика та лікування дефіциту кальцію та вітаміну D у пацієнтів похилого віку. Додаткове застосування вітаміну D та кальцію як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; тяжкий ступінь ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73м²); захворювання та/або стани, пов'язані з гіперкальціємією та/або гіперкальціурією; сечокам'яна хвороба (нефролітіаз); гіпервітаміноз D. **Побічні реакції:** Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують таким чином: нечасто (>1/1000, <1/100), рідко (>1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (частота не визначена за даними). З боку імунної системи: невідомо – реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк гортані. З боку обміну речовин: нечасто – гіперкальціємія, гіперкальціурія. Дуже рідко – молочно-лужний синдром (часті позиви до сечовипускання, постійний головний біль, постійна відсутність апетиту, нудота або блювота, нетипова втома або слабкість, гіперкальціємія, алкалоз, ниркова недостатність) спостерігається тільки при передозуванні. З боку травної системи: рідко – запор, диспепсія, метеоризм, нудота, болі у животі, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже рідко – свербіж, висипання, кропив'янка. Особливі групи пацієнтів: пацієнти з нирковою недостатністю – можливий ризик розвитку гіперфосфатемії, нефролітіазу та нефрокальцинозу. **Фармакологічні властивості:** Фармакодинаміка. Вітамін D₃ збільшує всмоктування кальцію в кишечнику. Застосування кальцію та вітаміну D₃ перешкоджає підвищенню рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ), яке спричинене дефіцитом кальцію та призводить до підсилення кісткової резорбції (вимивання кальцію з кісток). Клінічне дослідження у госпіталізованих пацієнтів з дефіцитом вітаміну D показало, що щоденний прийом 2 таблеток кальцію по 500 мг та вітаміну D у дозі 400 МО протягом 6 місяців нормалізував рівень 25-гідроксильованого метаболіту вітаміну D₃ і зменшував прояви вторинного гіперпаратиреозу та рівень лужних фосфатів. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник:** Такеда АС, Норвегія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».

Уповноважений представник в Україні: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8. www.acino.ua

 **acino**

Препарати кальцію в профілактиці та лікуванні остеопорозу

Остеопороз (ОП; «пориста кістка» з грецької) є поширеним захворюванням кісткової тканини, яке характеризується зниженням кісткової маси та порушенням мікроархітекτονіки кісткової тканини, що призводить до ламкості кісток і підвищення ризику переломів [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ОП посідає четверте місце серед хронічних неінфекційних захворювань після патології серцево-судинної системи, онкопатології та цукрового діабету, тому ОП вважається сьогодні серйозною глобальною медичною, соціальною й економічною проблемою [2].

Проте на відміну від інших хронічних неінфекційних захворювань проблемі ОП медичні працівники приділяють значно менше уваги, оскільки до виникнення остеопоротичного перелому захворювання перебігає зазвичай безсимптомно. Така ситуація потребує своєчасних та ефективних профілактичних заходів, передусім в осіб, які належать до груп ризику ОП.

Епідеміологія ОП

У доповіді Міжнародного комітету ОП (IOF, 2022) наголошується, що в найближчі 40 років проблема ОП та пов'язаних із ним переломів буде особливо актуальною для країн із невисоким рівнем доходу. У зв'язку зі збільшенням тривалості життя й частки населення старшого віку поширеність ОП та пов'язаних із ним переломів має тенденцію до зростання в усьому світі. Дані статистики свідчать, що ризик є найвищим у жінок європеоїдної раси в постменопаузі [2]. Як відомо, менопауза призводить до втрати кісткової маси, оскільки зі зменшенням вироблення естрогену знижується всмоктування кальцію, збільшуються втрата кальцію із сечею та резорбція кальцію з кісток. У середньому жінки втрачають приблизно 1% мінеральної щільності кісткової тканини на рік після менопаузи.

Цьогорічний метааналіз епідеміологічних досліджень свідчить, що глобальна поширеність ОП і остеопенії становить 19,7%, тобто захворювання має кожна п'ята людина [3]. У США та Європі ОП мають 30% жінок, а остеопоротичні переломи протягом життя трапляються в 40% жінок у постменопаузі та в 30% чоловіків [4-6]. Дані щодо поширеності ОП серед жінок молодого віку досить обмежені. За даними С. Соорер і співавт., частота переломів хребців у молодих пацієнтів (<35 років) становить 3 випадки на 100 тис. населення на рік, зростаючи до 21 випадку в осіб віком 30-40 років.

В Україні ситуація видається аж ніяк не кращою. Згідно з результатами вітчизняного епідеміологічного дослідження, проведеного в популяції жінок віком понад 50 років, маємо такі дані:

- інволютивний ОП, пов'язаний із менопаузою, розвивається майже в 50% жінок. Ризик виникнення переломів у жінок віком понад 50 років становить 39,7%;
- смертність серед пацієнтів з остеопоротичними переломами стегна становить 18,6%, при цьому 47% із них помирають протягом перших 6 міс після виникнення перелому;
- через кліматичні та деякі інші особливості розвитку південних і західних регіонів України ризик остеопоротичних переломів у жителів цих областей є найвищим;
- в українських жінок 50-59 років мінеральна щільність кісткової тканини на рівні хребта та стегнової кістки нижче такої в жінок із США та європейських країн, що можна пояснити недостатньою профілактикою в нашій країні втрати кісткової тканини в жінок у пре-та постменопаузі [12].

Ситуація ускладнюється низькою обізнаністю лікарів із проблемою ОП. Захворювання має прихований перебіг, а типові для ОП компресійні переломи тіл хребців часто не проявляються вираженими симптомами та залишаються непоміченими.

Більшість хворих на ОП й особи, що входять до групи ризику втрати кісткової маси, часто звертаються з різними скаргами до фахівців первинної ланки, тому останні мають чітко знати, як запобігати цьому захворюванню та лікувати його. Відповідно до сучасних рекомендацій невід'ємним компонентом профілактики й лікування ОП є адекватний прийом кальцію та вітаміну D₃ [7-11].

Порівняння солей кальцію

У клінічній практиці з метою відновлення кісткової маси найширше застосовують засоби на основі солей кальцію. Їх призначають як базисну терапію всім пацієнтам з ОП незалежно від етіології. Сьогодні на фармацевтичному ринку представлено досить багато лікарських засобів на основі солей кальцію (карбонат, цитрат, глюконат, лактат тощо). Обираючи, якому з препаратів віддати перевагу, слід обов'язково враховувати відносний уміст у ньому елементарного кальцію, а також біодоступність кальцію (табл.) [13].

Таблиця. Порівняння солей кальцію, які часто використовуються в добавках кальцію			
Сіль кальцію	Елементарний кальцій	Біодоступність	Переваги/недоліки
Карбонат	40%	Висока (порівняно з цитратом)	Потрібне кисле середовище шлунка перед уживанням, забезпечує найбільшу кількість елементарного кальцію
Трикальцій-фосфат	38%	Помірна (нижча порівняно з цитратом)	Високий уміст кальцію
Цитрат	21%	Висока (порівняно з трикальцій-фосфатом)	Необхідність уживання великої кількості таблеток
Глюконат	9%	Висока (порівняно з цитратом)	Необхідність уживання великої кількості таблеток
Лактат	13%	Висока (порівняно з цитратом)	Необхідність уживання великої кількості таблеток
Ацетат	25%	Висока (недостатньо інформації)	Недорогий, широкий діапазон рН-абсорбції в кишечнику
Хлорид	27%	Висока (вводиться внутрішньо-венно для лікування гіпокальціємії)	Зазвичай перорально не призначають

Як видно з наведеної таблиці, сіль карбонату кальцію містить найбільше відсоткове співвідношення елементарного кальцію, що значно зменшує кількість таблеток, потрібну для забезпечення добової дози, та покращує довготривалий комплаєнс.

На сьогодні найпоширенішими формами солей кальцію є карбонат і цитрат кальцію [14]. Карбонат кальцію містить найбільшу кількість елементарного кальцію (близько 40%) порівняно з цитратом кальцію й іншими солями, а також є менш дорогим джерелом кальцію на ринку [15]. Лактат і глюконат кальцію не вважають практичними для пероральних добавок, оскільки містять набагато менше елементарного кальцію, що потребує прийому чималої кількості таблеток для отримання необхідної кількості цього елементу [16]. Це незручно для пацієнта та значно знижує прихильність до лікування.

Ще одним важливим аспектом, на який варто зважати при оцінці ефективності кальцієвої добавки, є рівень засвоєння кальцію. Згідно з даними Neapey та співавт. кальцій із карбонату та цитрату кальцію засвоюється майже однаково (близько 24%) [17]. Однак якщо засвоєння кальцію з цитрату є стабільним і не залежить від кислотності шлункового соку та прийому їжі, то засвоєння кальцію з карбонату можна підвищити завдяки його вживанню під час їди, коли значення рН-кислотності шлункового соку є нижчим. За достатньої кількості соляної кислоти в шлунку відбувається її хімічна реакція з карбонатом кальцію ($\text{CaCO}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$), що сприяє перетворенню карбонату на хлорид кальцію, який добре всмоктується в тонкому кишечнику [18].

Лікарі часто мають побоювання, що застосування карбонату кальцію виявиться неефективним у пацієнтів з ахлоргідрією внаслідок поганого засвоєння кальцію. Проте таку ситуацію досить легко виправити. За даними R. Recker, споживання карбонату кальцію пацієнтами з ахлоргідрією в поєднанні зі стандартним сніданком дало змогу підвищити засвоєння кальцію з 4,7 до 21%, тобто досягти рівня поглинання кальцію, подібного до такого в людей без ахлоргідрії [20]. Імовірно, це пов'язано з тим, що присутність їжі затримує спорожнення шлунка, сприяючи кращій дисперсії погано розчинних сполук. Отже, засвоєння кальцію із солей карбонату істотно зростає при його вживанні з їжею.

Варто враховувати, що засвоєння карбонату кальцію суттєво зростає за його одночасного вживання з вітаміном D₃. Це підтверджують результати дослідження Н. Wang і співавт. за участю здорових жінок у пременопаузі, в якому вивчали засвоєння кальцію з дієтичних добавок карбонату та цитрату кальцію (в еквівалентних дозах, що містять по 1000 г елементарного кальцію) в поєднанні з 1000 МО вітаміну D₃. Засвоєння кальцію оцінювали за допомогою вимірювання його концентрації в плазмі крові через 1, 2 та 4 год після вживання добавок кальцію з вітаміном D₃ після стандартного сніданку з низьким умістом кальцію в часові проміжки [19].

Зростання вмісту кальцію в сироватці крові (C_{max}) було значно більшим після прийому карбонату кальцію порівняно з цитратом кальцію (p=0,01) (табл.). Час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}) у разі застосування карбонату кальцію був значно меншим порівняно з цитратом кальцію (p=0,04) (рис.).

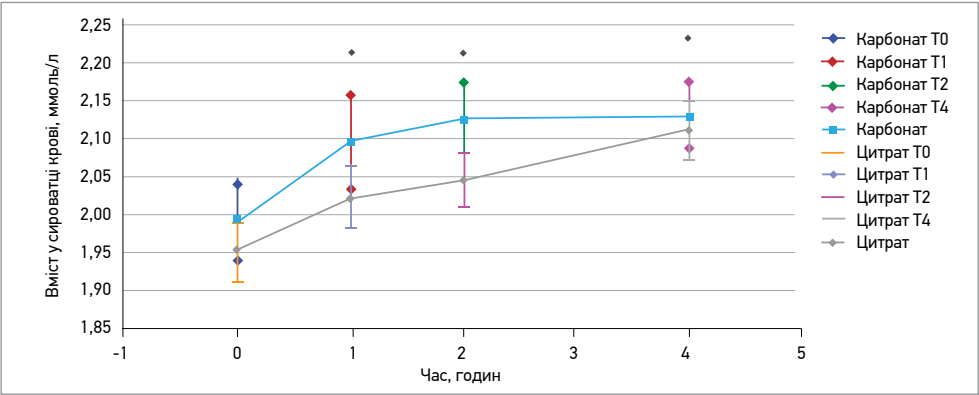


Рис. Динаміка концентрації карбонату та цитрату кальцію в плазмі крові

Чинники, що погіршують засвоєння кальцію

Призначаючи препарати кальцію, потрібно попередити пацієнта про чинники, що порушують його засвоєння. Сюди слід віднести вживання продуктів із високим умістом фітинової кислоти, яка зв'язує кальцій та інші мінерали, роблячи їх нерозчинними. Фітинова кислота міститься у великій кількості у висівках цільного зерна. Перешкоджати засвоєнню кальцію можуть надлишок харчової солі, вживання великої кількості кави та чаю, котрі діють як м'який сечогінний засіб, спричиняючи виведення кальцію із сечею. Куріння перешкоджає всмоктуванню кальцію в кишечнику. Целякія змінює слизову оболонку кишечника та впливає на всмоктування жиророзчинних вітамінів і мінералів, зокрема вітаміну D та кальцію, тому вважається значущим чинником ризику розвитку ОП. Негативним чинником є недостатня кількість вітаміну D у раціоні.

Препарати для профілактики та лікування ОП

Для зменшення втрати кісткової маси після менопаузи рекомендована добова доза кальцію становить 1200 мг у жінок віком понад 50 років (проти 1000 мг у молодих жінок) [21]. Для профілактики та лікування ОП найдоцільніше призначати лікарські засоби, що поєднують солі кальцію з вітаміном D. Це дає змогу досягти високого комплаєнсу та покращити засвоєння елементарного кальцію. З огляду на високу біодоступність доцільно застосовувати саме карбонат кальцію.

На вітчизняному фармацевтичному ринку комбінація карбонату кальцію з вітаміном D представлена лінійкою препаратів виробництва компанії «Асіно», що випускаються у вигляді жувальних таблеток із різними смаками:

- Кальцій-Д₃ Нікомед зі смаком апельсину або м'яти (1 таблетка містить кальцію карбонату 1250 мг, що еквівалентно 500 мг кальцію, холекальциферолу 200 МО);
- Кальцій-Д₃ Нікомед Форте зі смаком лимону (1 таблетка містить кальцію карбонату 1250 мг, що еквівалентно 500 мг кальцію, холекальциферолу 400 МО);
- Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорте зі смаком лимону (1 таблетка містить кальцію карбонату 2500 мг, що еквівалентно 1000 мг кальцію, холекальциферолу 800 МО). Рекомендований для профілактики та лікування дефіциту кальцію й вітаміну D у дорослих, а також як доповнення до специфічної терапії ОП у пацієнтів із ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

UA-CALC-PUB-082022-043

сезорін

кунжутний спрей



100%
натуральна
кунжутна олія¹

- ✓ Для зволоження, захисту та відновлення слизової оболонки носа¹
- ✓ Для зменшення наслідків запалення в носовій порожнині¹
- ✓ Пом'якшує та попереджає утворення кірочок і мікротріщин¹
- ✓ Дозволено з 1 року¹

¹ Інструкція до застосування виробу медичного призначення «Сезорін кунжутний спрей»

Реклама медичного виробу. Не є лікарським засобом. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Декларація про відповідність продукції «Сезорін кунжутний спрей» вимогам технічного регламенту щодо медичних виробів від «11» лютого 2019 р. 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/09/2022/ДД/СЗН/ДМ/002

Ф.Б. Юрочко, Д.Б. Копанська, Клініка дитячої оториноларингології Львівської ОДКЛ «ОХМАТДИТ»

Сухість у носі. Що робити?

Сухість у носі трапляється дуже часто; її причина нерідко є банальною, але іноді це прояв серйозної хвороби. Найчастіше сухість у носі супроводжується накопиченням сухих кірок у присінку носа та в передніх відділах переділки носа. Такий стан лікарі називають переднім сухим ринітом. Хоча термінологічне визначення такої патології неуніфіковане [1], вважають, що це локальний хронічний запальний процес, обмежений ділянками передніх відділів переділки носа та стінок присінка носа.

Епідеміологія

Епідеміологія сухості носа досконало досі не досліджена [1]. У 2021 році було виконано епідеміологічне дослідження поширеності переднього сухого риніту серед 367 дітей [2].

У >80% пацієнтів спостерігалось насихання кірок у носі протягом останнього року, в >½ хворих такий стан супроводжувався носовими кровотечами (від домішків крові на кірках до активної носової кровотечі), в понад половини пацієнтів симптоми сухого риніту зумовлювали дискомфорт, >60% батьків застосовували ліки з огляду на ці симптоми. У >½ хворих насихання кірок відзначалося вранці, в майже половини пацієнтів таке насихання батьки фіксували за холодної пори року, в майже ¼ пацієнтів – восени. У >½ випадків переднього сухого риніту основною причиною проблеми батьки вважали сухість повітря в оточенні дитини.

Отже, поширеність переднього сухого риніту в дітей є високою – >4 із 5 досліджених мали симптоми хвороби за останній рік.

Етіологія

Існує дуже багато факторів, котрі спричиняють надмірну сухість у носі (табл.). Часто це характеризується поєднанням чинників зовнішнього середовища, а також внутрішніх особливостей організму [3].

Таблиця. Поширені причини виникнення сухості в носі
• Сухий, жаркий клімат • Шкідливі умови праці (низькі температури, кондиціонер, вдихання виробничого пилу) • Побічна дія ліків (ретиноїди, місцеві симпатоміметики, антигістамінні засоби I покоління, антидепресанти) • Анатомічні особливості будови носа (викривлення переділки носа) • Хвороби (атрофічний риніт, синдром пустого носа (СПН), передній сухий риніт, сифіліс, синдром обструктивного апное уві сні, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена)

Наприклад, за жаркого клімату, дуже сухого повітря без достатнього рівня вологості передній сухий риніт виникає у 70-80% популяції. Сприяють сухості в носі нетипові умови праці чи проживання, зокрема холод і мороз, перебування в приміщенні з постійно увімкнутим кондиціонером або робота зі шкідливими матеріалами (тютюн, деревина, граніт, цемент).

Увага лікаря також має бути зосереджена на пошуку рідкісних причин сухості в носі. Наприклад, прийом низки ліків, застосування яких зумовлюватиме сухість слизової носа: антигістамінні засоби I покоління, ретиноїди, місцеві симпатоміметики та трициклічні антидепресанти.

В пацієнтів з анатомічними аномаліями будови носа (наприклад, у разі сильно викривленої переділки носа в передніх відділах) теж може бути надмірна сухість; також її можуть спричинити і набуті анатомічні зміни після оперативних втручань на носі, зокрема СПН.

Сухість носа може бути симптомом низки хвороб, зокрема лептоспірозу, синдрому обструктивного апное уві сні, гранулематозу Вегенера, туберкульозу, саркоїдозу, сифілісу, синдрому Шегрена [4].

Серед хвороб носа сухість є основною скаргю при атрофічному риніті (первинному та вторинному), передньому сухому риніті, озені, СПН.

Крім надмірної сухості в носі пацієнти часто мають ще й інші скарги: печіння в носі, носові кровотечі, зниження / втрата нюху, закладеність носа, насихання кірочок в носі.

Передній сухий риніт

Це хронічний запальний процес передніх відділів носа, коли переважно страждають передні відділи переділки носа та його присінок. Тут найчастішими причинами є зовнішні фактори: сухий клімат, робота

з токсичними середниками. Сприяє розвитку сухого риніту й викривлена переділка носа в передніх відділах.

Поширеними скаргами при передньому риніті є сухість носа, свербіж, печіння та суттєва кількість сухих кірочок у присінку носа (рис. 1). Іноді спостерігається чхання. На відміну від атрофічного риніту в разі переднього сухого риніту кірочки насихають тільки в передніх відділах носа – на присінку носа [5]. Водночас вони не мають неприємного запаху. При передньому риніті частіше виникають перфорації переділки носа (рис. 2).



Рис. 1. Насихання кірок у передніх відділах присінка носа при передньому сухому риніті



Рис. 2. Перфорація переділки носа

Під час огляду звертає на себе увагу обмежена ділянка витонченої сухої слизової оболонки в передньонижньому відділі переділки носа, вкрита кірками. Під час видалення останніх відзначається легка кровотеча зі слизової. Персистувальні незначні носові кровотечі часто є домінуючим симптомом, котрий змушує пацієнта звернутися по медичну допомогу.

Первинний атрофічний риніт

Це хронічне дегенеративне захворювання слизової оболонки носа невідомої етіології [4].

Наразі триває дискусія щодо генетичних причин його виникнення. Хвороба уражає епітелій, залози, а також судини. Процес часто може переходити на носові раковини, котрі значно зменшуються в розмірах, а також нерідко можна спостерігати їхню деформацію.

Кірочки поширюються вглиб носової порожнини та мають неприємний запах (рис. 3).

У разі появи первинного атрофічного риніту пацієнтів турбують зниження нюху чи повна його втрата.



Рис. 3. Атрофічний риніт

Вторинний атрофічний риніт

Хвороба патогенетично уражає менше шарів слизової, тому перебіг делікатніший порівняно з первинним атрофічним ринітом. Найчастіше вторинний атрофічний риніт з'являється на тлі різноманітних захворювань, особливо після хірургічних втручань на носі. Насамперед цю хворобу слід диференціювати від гранулематозу та синдрому Шегрена.

Синдром пустого носа

СПН є наслідком операцій у порожнині носа; з'являється внаслідок ушкоджень різноманітних структур носа – носових раковин та їхніх слизових – різного ступеня тяжкості чи після повної або часткової їх резекції. Особливо це стосується нижніх носових раковин (рис. 4). Цей синдром може виникнути одразу після операції або через декілька місяців після неї. СПН об'єднує структурні та функціональні порушення важливих структур носа: зменшення і порушення цілісності слизової оболонки носа, ушкодження холодових терморепторів, що зумовлює зміну аеродинаміки носа [6].

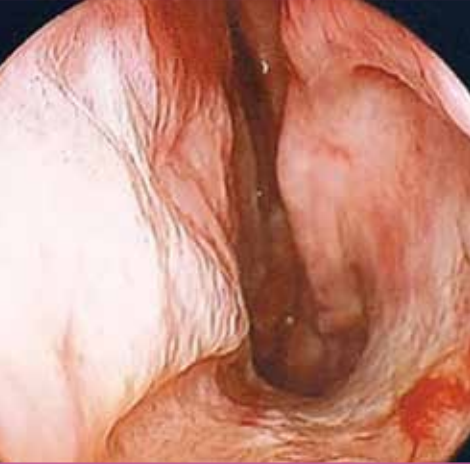


Рис. 4. СПН унаслідок надмірної резекції нижньої носової раковини (ліва половина носа, відсутня нижня носова раковина)

Пацієнтів турбують відчуття відсутності проходження повітря через ніс і неможливість глибокого вдиху, що спричиняє значний дискомфорт хворому.

Діагностика при сухості носа

Для правильного встановлення діагнозу, крім ретельного збору анамнезу, необхідно провести огляд зовнішнього носа та носової порожнини, а також низку інших додаткових методів діагностики:

- ✓ збір анамнезу;
- ✓ риноскопія;
- ✓ ендоскопія носа та носоглотки;
- ✓ алергологічні проби (обміркувати);
- ✓ мазок з носа на флору та чутливість (обміркувати);
- ✓ КТ носа та пазух (обміркувати).

Під час ендоскопії слизова носа буде надмірно сухою зі значною кількістю сухих кірочок; під час їхнього усунення може з'явитися носова кровотеча. Також у таких пацієнтів часто можна виявити зміни розміру та форми носових раковин, перфорації переділки носа, її викривлення [4].

За підозри на алергічний риніт виконують алергологічне обстеження. Іноді такі пацієнти скаржаться на сухість у носі.

Якщо були оперативні втручання або є ознаки хронічного риносинуситу, слід зробити КТ носа та принососових пазух. Типові КТ-ознаки атрофічного риніту [4]:

- кісткова деструкція нижніх та середніх носових раковин;
- нечітка візуалізація остіомеатального комплексу;
- потоншення слизової принососових пазух;
- гіпоплазія верхньощелепних пазух;
- збільшення порожнини носа за рахунок деформації латеральної стінки носа.

Тактика за сухості носа

Тактика за сухості носа передбачає усунення сприятливих факторів, зволоження носа, достатню кількість вживання рідини, очищення від кірок, використання мазей, олій, догляд за слизовою носом, шкірою присінка носа, елімінація супутніх інфекцій [1].

При виявленні рідкісних причин сухості носа (атрофічний риніт, СПН), крім усунення сухості, призначають відповідне лікування (консервативне або хірургічне).

Основна ціль лікування при сухості носа – зволоження носа (шкіра присінка носа та слизова носа), усунення потенційних тригерів запалення, ліквідація супутнього запального процесу й створення захисного шару над поверхнею шкіри присінка та слизової носа.

На фармацевтичному ринку існує велике різноманіття ліків – сольові розчини, олії, зволожувачі, спреї та мазі. Введення сольових розчинів (промивання, інгаляції, спреї) сприяє вимиванню кірок і усуненню тригерів запалення [7], а також поліпшує мукоциліарний кліренс [8]. Носові мазі мають зволожувальний захисний ефект, а також захищають порожнину носа від зневоднення [9]. Застосування олій ендоназально має позитивний ефект на частоту скорочень війок від частого епітелію [10]. Незважаючи на відносно широкий вибір ліків, пацієнти шукають альтернативне лікування, оскільки багато методів не надають задовільного ефекту.

Одним із сучасних ефективних методів є топічне застосування кунжутної олії. Кунжут – це важливий та потрібний складник у харчовому раціоні людини. Його насіння збагачене мікроелементами, тому воно здебільшого використовується для виробництва олії. Кунжутна олія чинить пом'якшувальну дію завдяки вітаміну Е (токоферол) в її складі. Токоферол нейтралізує окислювачі, як-от озон та оксиди азоту у вдихуваному повітрі, а також запобігають ушкодженню тканин, їх запаленню [11]. Отже, кунжутна олія зменшує сухість слизових оболонок і сприяє їхньому зволоженню.

Кунжутна олія має гіпоалергенні властивості, адже не містить білків, які можуть спричиняти алергічні реакції. Ще однією ватою перевагою топічного застосування кунжутної олії є те, що вона не має впливу на мукоциліарний кліренс. Доведено, що частота ударів війок респіраторного епітелію була однаковою до аплікації кунжутної олії та через 1 год після цього [12]. Також показано, що введені ендоназально олії у 9 разів довше затримуються на слизовій порівняно із сольовими водними розчинами [13].

Проведено декілька клінічних досліджень щодо застосування кунжутної олії при захворюваннях присінка носа. Використання кунжутної олії є ефективним терапевтичним методом для пацієнтів із переднім сухим ринітом [13]. Назальний спрей на основі кунжутної олії – ефективний спосіб лікування сухості носа при запальних змінах присінка носа [14].

Використання кунжутної олії є ефективним терапевтичним методом для хворих із переднім сухим ринітом [13]. Без впливу на мукоциліарний кліренс вона зволожує та пом'якшує слизову, шкіру присінка носа, запобігає і знімає запалення, сприяє загоєнню. Крім того, її дія є довготривалою, тому використання кунжутної олії при сухості носа має вагомий підстави.

В Україні для клінічного застосування доступний носовий спрей на основі 100% кунжутної олії під назвою Сезорін. Він дозволений до застосування вже від віку 1 року, що підкреслює його безпечність. Переносимість носового спрею Сезорін є хорошою, побічних ефектів не зафіксовано, ефект утримується ще 10 днів після закінчення лікування [2].

Висновки

Сухість у носі є частим симптомом. Іноді вона виражена легко, не спричиняє значного дискомфорту пацієнту та не потребує лікування. Однак найчастіше цей симптом заважає і потребує допомоги лікаря. Крім зміни стилю життя та роботи, достатнього зволоження навколишнього середовища пацієнта, необхідно призначити відповідне лікування. Універсальним є топічне застосування кунжутної олії у ніс, яка представлена в Україні препаратом Сезорін. При виявленні рідкісних причин сухості носа (наприклад, СПН чи атрофічний риніт) призначають належне лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Віг отоскопії до лікування

Барабанна перетинка – «вікно» в середнє вухо,
через яке можна побачити багато цікавого.
Дивіться уважно та допитливо – і побачите все необхідне.



Ф.Б. Юрочко



Д.Б. Копанська

Без отоскопії неможлива діагностика хвороб вуха і, відповідно, вірне лікування. Техніка отоскопії описана добре, багато лікарів первинної ланки добре володіють оглядом вуха за допомогою отоскопа. У цій статті наведено деталі, на які слід звернути увагу лікарю під час огляду зовнішнього слухового ходу (ЗСХ) та барабанної перетинки (БП).

Зовнішній слуховий хід

Діаметр ЗСХ може бути різним. Завжди порівнюйте діаметр ЗСХ в обох вухах. В нормі діаметр ЗСХ обох вух однаковий. Типово на шкірі ЗСХ є сірка, епідермальні луски в невеликій кількості (рис. 1а). Іноді сірки є так багато, що вона закриває просвіт ЗСХ, блокуючи доступ звуків до БП, і спричинює погіршення слуху (рис. 1б).



Рис. 1. Епідермально-сірчані нашарування на стінці слухового ходу (а); велика кількість сірки утворює сірчаний корок (б)

Деякі пацієнти схильні до утворення більшої кількості сірки у ЗСХ. Вони мають потребу гігієни вух так, щоб сірка не затримувалася у ЗСХ та евакуювалася самостійно назовні. Засобом для гігієни вух є А-церумен Нео Плюс, який забезпечує досконалу спонтанну евакуацію надлишку сірки із ЗСХ, а також може усунути блокаду ЗСХ сірчаним корком, делікатно його розчинивши.

Якщо сірка є на БП, переважно у верхніх відділах, то від неї може бути холестеатома (рис. 2). Тактику при холестеатомі буде описано далі.

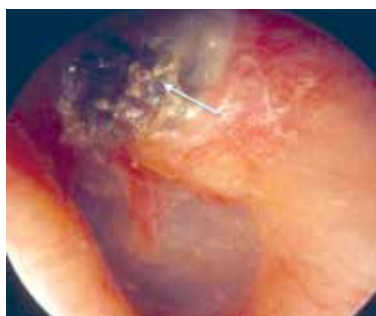


Рис. 2. Сірка (стрілка), яка вкриває шкіру верхньомедіальної частини ЗСХ і переходить на ненапружену частину БП, прикриває холестеатому

Якщо виявляють звуження просвіту ЗСХ з одночасною болючістю при введенні вушної лійки, то це свідчить про гострий зовнішній отит. Зовнішній отит може бути гострим локалізованим (рис. 3а), гострим дифузним (рис. 3б), хронічним (рис. 3в). При зовнішньому отиті переважно достатньо місцевого лікування краплями, які містять антибіотик і кортикостероїд.



Рис. 3. Зовнішній отит: а – обмежений (локалізований); б – дифузний; в – хронічний (хрестиком позначено незмінену БП)

Наявність нальотів шарувань вказує на грибкове ураження ЗСХ. Жовті цяткові нальоти вказують



Рис. 4. Грибкове ураження ЗСХ: а – жовтий аспергильоз; б – чорний аспергильоз; в – кандидоз



Рис. 5. Нормальна БП

на наявність жовтого аспергильозу (*Aspergillus flavum*) (рис. 4а), чорні цяткові нальоти свідчать про чорний аспергильоз (*Aspergillus niger*) (рис. 4б), білі – про кандидоз (*Candida*) (рис. 4в). При мікозі ЗСХ необхідні усунення несприятливих факторів (передусім вологості), ретельний туалет вуха лікарем, а також місцеве протигрибкове лікування.

Барабанна перетинка

Нормальна БП овальна (9×10 мм), перламутрово-сіра, напівпрозора, має конусоподібну форму з кутом розгортання 120° (рис. 5).

Під час огляду БП лікар має на ній ідентифікувати певні розпізнавальні пункти, іноді може



Рис. 6. Розпізнавальні пункти БП, а також структури барабанної порожнини, які можна побачити через напівпрозору БП

Примітки: 1 – pars flaccida; 2 – короткий відросток молоточка; 3 – руків'я молоточка; 4 – пупок; 5 – супратубальне заглиблення; 6 – вхід у слухову трубу; 7 – гіпотимпанальна повітряносна клітина; 8 – стріменцеве сухожилля; І – новаделка; С = chorda tympani; Р = промонторій; О = овальне вікно; R = кругле вікно; Т = м'яз-напругувач БП; А = фіброзне кільце.

побачити структури барабанної порожнини (рис. 6), а також оцінити положення, колір, товщину, цілісність, патологічні маси на ній або за нею, наявність шунта.

Положення БП

В нормі БП має конусоподібну форму з кутом розгортання 120°. Вона може бути втягнута тотально або частково з формуванням ретракційної кишені.

Легке тотальне втягнення виявити важко, про нього може свідчити контурований край фіброзного кільця (рис. 7). Це трапляється при секреторному отиті. Якщо секреторний отит гострий, то потрібні пошук і лікування причини, котра переважно розташовується в носі (наприклад, риніт), приносних пазухах (риносинусит) або ж у носоглотці (патологія носоглоткових мигдалинів). Якщо секреторний отит триває 3 місяці або довше, він є хронічним і потребує хірургічного лікування (шунтування БП).



Рис. 7. Контурований край фіброзного кільця БП (стрілки) вказує на втягнення БП

При втягненні БП руків'я молоточка може виглядати коротшим,

а короткий відросток – суттєво випинатися в просвіт ЗСХ. Також може втягуватися БП в ненапружену частину, утворюючи ретракційну кишеню (рис. 8); остання є показанням до шунтування БП.



Рис. 8. Втягнення БП (коротше руків'я молоточка – біла стрілка, випинання короткого відростка молоточка – синя стрілка, легка ретракція ненапруженої частини – червона стрілка)

У разі прогресування ретракційної кишені вона збільшується, зміщується медіально, обгортає слухові кісточки та доторкається медіальної стінки барабанної порожнини (рис. 9).



Рис. 9. Суттєве втягнення БП з формуванням ретракційної кишені і контактуванням з медіальною стінкою барабанної порожнини

БП може випинати. Можна виявити лише один розпізнавальний пункт – пупок, який стає глибшим і вираженішим (рис. 10). Якщо випинання супроводжується

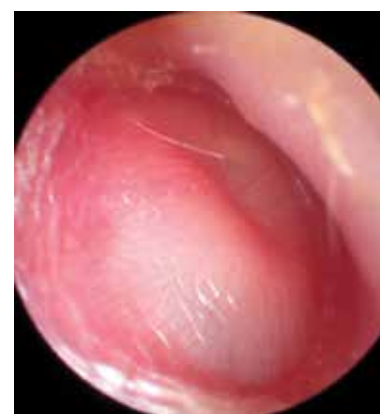


Рис. 10. Випинання БП при гострому середньому отиті

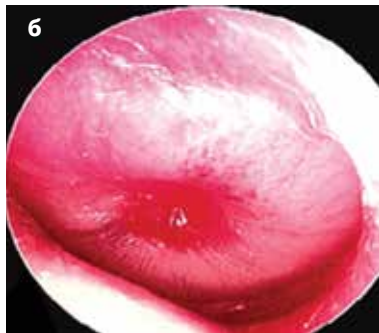
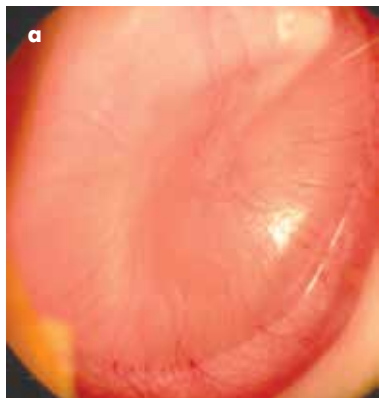


Рис. 11. Гіперемія БП: а – гострий секреторний отит; б – гострий середній отит

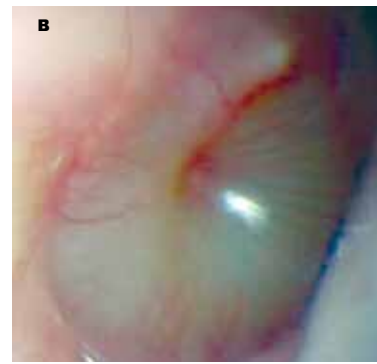
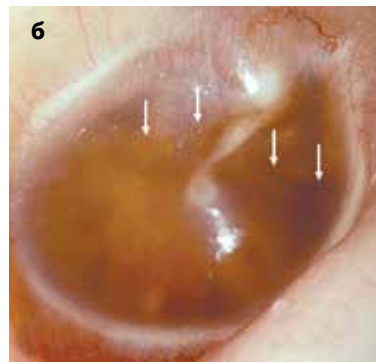


Рис. 13. Різний колір БП при секреторному отиті: а – сіро-синій (на периферії, жовтий (по центру); б – жовто-рожевий, стрілки вказують на межу між секретом у барабанній порожнині (знизу) і повітрям (зверху); в – білий колір

та тривалий ефект. Цей препарат є надійним, безпечним і зареєстрований до використання у понад 60 країнах світу. В перші 3-5 днів домінує дія анестетика лідокаїну (усунення болю як основного симптому), а потім – нестероїдного протизапального компонента феназону (поступова ліквідація запалення).

Колір БП

При різних хворобах БП може змінювати свій колір. Наприклад, коли БП стає рожевою, гіперемованою, з розширеними судинами, але водночас залишається гладкою (наявний світловий рефлекс), усе вказує на гострий секреторний отит (рис. 11а). Коли БП стає

червоною, потовщеною, шорсткою і випинає, то така картина характерна для гострого середнього отиту (рис. 11б).

У разі важкого гострого середнього отиту БП може стати шорсткою, на ній можуть бути лінійні насихання гною (рис. 12а), вона може стати біло-червоною без жодних орієнтаційних

пунктів (рис. 12б), або ж може утворитися пухир (булла) (рис. 12в). Такі випадки типові для важкого гострого середнього отиту, тут, крім Отипаксу, слід обмірковувати призначення системних антибіотиків.

Коли БП має жовтуватий або темно-сірий відтінок, це вказує на секреторний отит, частіше хронічний (тривалість – понад 3 міс) (рис. 13а). При секреторному отиті БП може мати жовто-рожевий колір і буде видно межу «секрет-повітря» (рис. 13б), або ж БП буде тотально білою (рис. 13в). При хронічному секреторному отиті є показання до хірургічного лікування – тимпаностомії (шунтування БП).

Продовження на стор. 30.

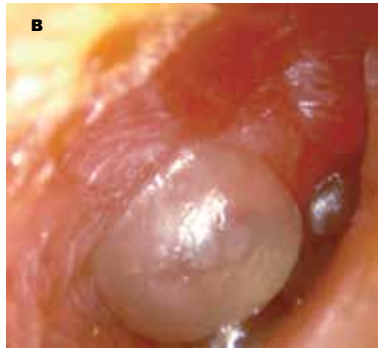


Рис. 12. Зміна кольору БП при гострому середньому отиті: а – лінійні білі смужки гною; б – біло-червоний колір; в – пухир на червоній БП

гіперемією, потовщенням і проявляється болем у вусі, то діагностують гострий середній отит.

Вушний біль при гострому середньому отиті є основною причиною звернення по медичну допомогу. Тому в лікуванні основна увага зосереджена на знеболенні, передусім місцевому. Якщо є оталгія при гострому середньому отиті, то завжди призначають місцеві анальгетики (вушні краплі з лідокаїном). Найкращим представником крапель для місцевого знеболення є вушні краплі **Отипакс**® – це оригінальний французький препарат, який поєднує в собі лідокаїн та феназон. Лідокаїн швидко, надійно і тривало зменшує біль при середньому отиті вже впродовж 10-13 хвилин, а феназон потенціює його дію. Для Отипаксу характерні швидка дія

ОТИПАКС®

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

- № 1 В УКРАЇНІ¹
- 2 СИНЕРГІЧНІ ДІЇ:
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНА
ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА²
- 3 НАПРЯМИ ЗАСТОСУВАННЯ:
ДІТЯМ, ДОРΟΣЛИМ,
В АПТЕЧКУ У ВІДПУСТКУ
- 4 КРАПЛІ 2-3 РАЗИ
НА ДОБУ
- 5 ХВИЛИН
ДО ЗМЕНШЕННЯ
БОЛЮ³




Краплі вушні 16 г

Більш детальна інформація на сайті
www.otipax.ua

BIOCODEX

Віг отоскопії до лікування

Продовження. Початок на стор. 28.

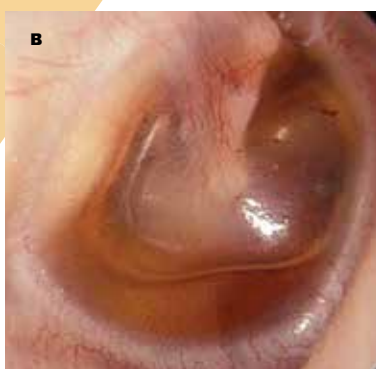


Рис. 14. Секрет у барабанній порожнині:
а – пінистий з бульками повітря;
б – трикутної форми;
в – горизонтальний із загнутими вверх краями



Рис. 15. Мірингосклероз БП

При гострому секреторному отиті БП залишається напівпрозорою і крізь неї можна побачити секрет у барабанній порожнині, який може бути пінистим (рис. 14а) і мати різну форму (рис. 14б і 14в).

Білі плями на БП вказують на мірингосклероз – відкладення солей кальцію (рис. 15) внаслідок запалення або травми. Зазвичай мірингосклероз виражений не сильно і не впливає на слух. Такого пацієнта слід спостерігати і в разі погіршенні слуху скерувати на аудіологічне обстеження.

За деяких хвороб БП стає синьою. Холестеринова гранульома (рис. 16а) і гемотимпанум (рис. 16б) трапляються надзвичайно рідко. Слід пам'ятати, що це хірургічні хвороби.



Рис. 16. Синій колір БП:
а – світло-синій при холестеринівій грануломі;
б – темно-синій при гемотимпанумі



Рис. 17. Потовщена БП:
а – при мірингосклерозі;
б – при грануляційному мірингіті

Товщина БП

БП є дуже тонкою – її товщина в нормі становить 0,1 мм. Внаслідок хвороб вона може стати товщою (рис. 17). Мірингосклероз потребує спостереження, грануляційний мірингіт – консервативного лікування (вушні краплі з антибіотиком і кортикостероїдом), за не ефективності якого обмірковують хірургічне лікування.

Порушення цілісності БП

В нормі БП ціла, без дефектів. При патології можуть бути дефекти – перфорації. Причинами перфорацій може бути середній отит (рис. 18а) або травма БП (рис. 18б). Іноді перфорації БП

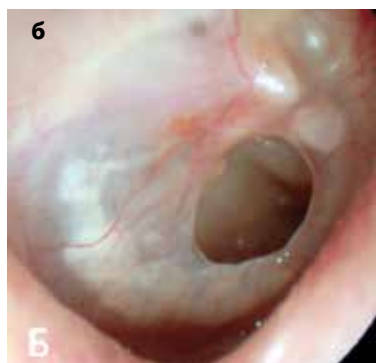


Рис. 18. Перфорація БП: а – велика при хронічному середньому отиті; б – помірна внаслідок травматичного розриву БП; в – гострий середній отит зі спонтанною перфорацією в періоді одужання



Рис. 19. Холестеатома середнього вуха: а – вроджена холестеатома, яка просвічується через цілу БП; б – холестеатома, яка призвела до деструкції кістки слухового ходу та перфорації в неналягнутій частині БП

(особливо маленькі, рис. 18в) закриваються при самовільному загоєнні, але більші можуть утримуватися довгий час і потребувати хірургічного лікування – пластики БП.

Патологічні маси на БП або за нею

Біле округле утворення в барабанній порожнині, яке просвічується



Рис. 20. Гломусна пухлина: а – барабанної порожнини; б – барабанної порожнини з проникненням через БП у ЗСХ



Рис. 21. Шунт БП:
а – катушкоподібний шунт;
б – Т-шунт; в – «вийшовши» з БП, шунт на стінці ЗСХ

крізь БП (рис. 19а і 19б), вказує на холестеатому. Холестеатома загрожує життю пацієнта, її лікування – тільки хірургічне. Перед операцією обов'язково слід виконати комп'ютерну томографію скроневих кісток.

Якщо видно за БП або на ній округле червоне утворення, яке

пульсує, то це ознака гломусної пухлини (хемодектоми) (рис. 20). Основна скарга пацієнта – пульсуючий шум в одному вусі. Ця хвороба хірургічна, перед операцією має бути виконане ретельне радіологічне обстеження.

Шунт БП

Після операції тимпаностомії (встановлення шунта в БП) шунт утримується у БП певний час, зазвичай до 2 років після операції. БП його «виштовхує» у ЗСХ, відновлюючи свою цілісність. Його можна побачити при отоскопії (рис. 21а).

Іноді є показання до встановлення шунта, який буде утримуватися тривалий час, навіть кілька років. Такий шунт називають довготривалим, найчастіше він має Т-подібну форму (Т-шунт). При отоскопії видно силіконову трубку, яка виходить через перфорацію БП (рис. 21б).

Якщо БП «виштовхує» шунт за якийсь час, то його можна побачити на стінці ЗСХ, шунт часто вкритий епідермальними лусками та сіркою (рис. 21в).

Складний випадок

У практиці лікаря первинної ланки дуже рідко можуть трапитися пацієнти, у яких складно інтерпретувати отоскопічну картину (наприклад, як на рисунку 22). Такого пацієнта слід скерувати до отоларинголога, який виконає огляд вуха під мікроскопом або ендоскопом. Також скеровуйте до спеціаліста пацієнтів, у яких є тривала гнійна оторея, тривалий анамнез хвороби середнього вуха, суттєве зниження слуху, операції на вусі (у т. ч. на соскоподібному відростку) в анамнезі.



Рис. 22. Гнійна оторея, ретракція БП та грануляція

Ретельна й уважна отоскопія дає лікарю основну інформацію для встановлення точного отологічного діагнозу. Без отоскопії немає діагностики хвороб вуха, а отже, і вибору вірної тактики лікування. Дивіться – і побачите!

Стратегія відкладеної антибіотикотерапії: міф чи можливість?

Наразі світовою медичною спільнотою активно обговорюється стратегія відкладеної антибіотикотерапії (АБТ). У чому суть і переваги цієї тактики? Кому вона підходить? Чи доцільно розглядати відкладену АБТ, якщо в пацієнта підтверджено коронавірусну хворобу (COVID-19)?

Вичерпні відповіді, засновані на переконливих доказових даних, надав колегам **завідувач кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович** у рамках IV Міжнародного конгресу Antibiotic Resistance STOP! (13-14 листопада 2021 р.).

Із 1 січня 2022 р. у медичну практику запроваджується Міжнародна класифікація хвороб 11-го перегляду (МКХ-11), дуже зручна й логічна, згідно з якою до гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ) відносять гострий назофарингіт (ГНФ), гострий синусит, гострий фарингіт, гострий тонзиліт (ГТ).

Зазначу, що термін «ВДШ» містить декілька анатомічно окремих ділянок. Верхній сегмент – ніс, нижче розташовані носоглоткові та ротоглоткові дихальні шляхи, які проходять від носових хоан і ротової порожнини до надглоткового простору. Придаткові пазухи носа впадають у носову порожнину та прикріплюються до бічних, задніх і верхніх частин носа.

Концептуальною основою розуміння етіопатогенезу запальних захворювань ВДШ є положення, що гострий риносинусит (ГРС) – це запалення слизової оболонки (СО) носа та приносових пазух (досить велике за площею ураження); ГНФ – лімфатичної тканини глоткового мигдалика та СО носоглотки; ГТ – піднебінних мигдаликів і СО, що їх вкриває.

Отже, ГРС – ізольоване запалення СО, а ГНФ і ГТ – поєднане запалення СО та лімфатичної тканини глоткового кільця. Анатомічний субстрат цих захворювань є різним.

Чи існує потреба в АБТ у пацієнтів, які хворіють на ГРС, ГНФ або ГТ? Якщо так, то коли?

Надати чітку однозначну відповідь, не оцінивши конкретної клінічної ситуації, неможливо.

У разі ГРС/ГНФ/ГТ вірусної етіології та гострого поствірусного риносинуситу (ГПРС) АБТ не показана! Коли ГРС зумовлений бактеріями (ГБРС), що трапляється приблизно в 0,5-2% випадків, вибір однозначно має бути на користь антибактеріальних препаратів (АБП). ГНФ, зумовлений бактеріями, – вкрай рідкісний діагноз. Частота ГТ бактеріальної етіології (ГБТ) варіює залежно від віку: серед дітей цей показник становить 15-25%, серед дорослих – 5-10%.

Водночас частота призначення АБТ лікарями різних спеціальностей, згідно з даними 2019 р., безпрецедентно висока: за ГРС оториноларингологи використовували цю стратегію в 77% випадків, сімейні лікарі / терапевти – в 54%; педіатри – в 32%. У разі ГТ – у 64, 64 і 53% випадків відповідно.

Мотивом до необґрунтованого призначення АБТ найчастіше є невизначеність діагнозу «бактеріальний». Слід чітко дотримуватися діагностичних критеріїв. Діагноз ГБРС встановлюють за наявності ≥ 3 симптомів із 5:

- виділення з носової порожнини (переважно односторонні);
- наявність слизових і гнійних виділень у носовій порожнині;
- виражений локальний біль (переважно односторонній);
- лихоманка $>38^{\circ}\text{C}$;
- двофазний перебіг хвороби (погіршення після попереднього покращення стану).

ГБТ констатують за наявності щонайменше 4-5 балів за шкалою McIsaac і після верифікації стрептокока (шляхом експрес-тесту чи мікроскопії мазка).

Проте клінічна картина, яку легко інтерпретувати, відзначається в доволі невеличкій частці

пацієнтів. Більшість перебуває у т. зв. сірій зоні, коли симптоматика невизначена. Це зумовлює появу мотиву № 2 до використання АБП – із метою «перестраховки» лікаря або пацієнта.

Раціональною альтернативою в разі описаного сценарію подій є стратегія відкладеного призначення АБТ. Її перевага полягає у використанні АБТ тільки у хворих із високим ризиком ускладнень. Пацієнти, що очікують на АБТ, із більшою імовірністю погодяться на запропонований варіант, аніж на повну відмову від АБП. Стратегія відкладеної АБТ допомагає суттєво зменшити кількість нерациональних призначень протимікробних засобів.

Основна умова використання стратегії відкладеного призначення АБП – ефективне лікування ГРС, ГНФ, ГТ відповідно до рекомендацій доказової медицини, описаних у наказі МОЗ України від 16.07.2014 р. № 499 «Уніфікований клінічний протокол «Гострі респіраторні інфекції» (у редакції наказу МОЗ України від 11.02.2016 р. № 85).

Йдеться в т. ч. про використання дієвих рослинних засобів. Ми виконали низку клінічних досліджень з метою оцінки ефективності фітонірингового препарату Синупрет®, що знайшли відображення в публікаціях у журналі Clinical Phytoscience: як лікування ГРС вірусної етіології у дітей 6-11 років (Попович В.І., Бекетова Г.В., 2018); як додаткового засобу в терапії ГПРС (Попович В.І., Кошель І.В., 2017).

Було встановлено, що на тлі застосування Синупрету з 1-го дня хвороби частота трансформації ГРС вірусної етіології у поствірусний риносинусит (ПВРС) знизилася на 79,5%; ПВРС у бактеріальний риносинусит – на 58,7%. Результати знаменитих досліджень стали науковим підґрунтям для внесення Синупрету до рекомендацій EPOS (2020).

В іншому спостереженні (Попович В.І., Бекетова Г.В. і співавт., 2020) порівняли можливість використання Синупрету в пацієнтів 6-11 років із гострим вірусним і поствірусним риносинуситом у контексті стратегії відкладеного призначення АБТ. Висновки роботи опубліковані в American Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery.

Нагадаю, що рутинна частота використання АБТ педіатрами в разі ГРС становить 53%. У пацієнтів із відкладеним призначенням АБП їхнє використання реально дорівнює 8,3%. Якщо ж у хворих, котрим рекомендували цю стратегію, додатково застосовували Синупрет®, частота призначення АБТ знижувалася до 3,4%.

Отже, застосування Синупрету надає змогу зменшити кількість необґрунтованих призначень АБП приблизно в 15 (!) разів. Це результат, за який варто боротися.

Мотив № 3 до використання АБТ «із профілактичною метою» – підтвердження COVID-19 незалежно від тяжкості симптомів. Цікаво, що середньотяжкий перебіг хвороби відзначається лише у 20% випадків (із них лікування в реанімації потребують лише 3% пацієнтів). Що стосується легкого перебігу COVID-19 (80% хворих), то його симптоми схожі на ГНФ вірусної етіології (Попович В.І., Кошель І.В. і співавт., 2021), не потребують використання АБТ.

Як препарат вибору для лікування COVID-асоційованого ГНФ раджу застосовувати Імупрет®, що довів ефективність у лікуванні ГНФ іншої етіології.

У публікації у журналі Clinical Phytoscience наведено результати рандомізованого відкритого багаточасового порівняльного дослідження ефективності, безпеки та переносимості Імупрету в лікуванні COVID-19 легкого перебігу. Пацієнти групи контролю отримували симптоматичну терапію, основної групи – симптоматичну терапію + Імупрет®. Використання Імупрету сприяло покращенню всіх ключових симптомів: гіпертермії, міалгії, закладеності носа тощо.

Стосовно гіпертермії: у пацієнтів групи контролю температура тіла перевищувала норму в перші 3-4 дні, тоді як в основній групі вже з 2-го дня спостерігалася тенденція до її зниження.



В.І. Попович

Рівня температури, за якого відсутня потреба в антипіретиках, пацієнти основної групи досягали на 2,5 дня раніше. Украв важливо те, що на 3-й день, коли вирішується питання про відкладене призначення АБТ, відмінності були суттєвими. На 14-й день (завершення дослідження) показники температури достовірно відрізнялися на користь основної групи.

Схожа тенденція простежувалася щодо міалгії: у групі контролю її вираженість наростала до 5-го дня спостереження, в основній групі – вже з 2-го дня був помітний регрес симптому, а нормалізації стану вдалося досягти на 3 дні раніше. Клінічна динаміка в групі контролю на 3-й день спостереження – температура тіла зростала, як і вираженість міалгії – наштовхувала клініцистів на думку про призначення АБТ.

Використання Імупрету допомагало швидко покращити стан хворих і запобігти нерациональному застосуванню АБТ.

ГТ – № 4 у топі причин безпідставного призначення АБП. Ефективність терапії Імупретом ГТ небактеріальної етіології у дітей віком 6-18 років перевірили в рамках програми стримування росту антибіотикорезистентності (Попович В.І., Кошель І.В. і співавт., 2019). Призначення Імупрету при ГТ небактеріальної етіології забезпечувало достовірні відмінності у вираженості клінічних симптомів починаючи з 3-го дня. Із 6-го дня пацієнти в групі прийому Імупрету не мали потреби у використанні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для усунення гіпертермії та болю в горлі. Використання Імупрету асоціювалося з терапевтичним вигрешем у 4 дні.

На тлі прийому фітонірингового засобу Імупрет® зафіксовано значно швидший регрес симптомів, покращення загального самопочуття та зменшення потреби у використанні НПЗП.

У дослідженні, присвяченому оцінці ефективності Імупрету при ГТ небактеріальної етіології в дітей віком 6-18 років (Попович В.І., Кошель І.В. і співавт., Clinical Phytoscience, 2021), встановлено, що засіб запобігав появі рецидивів тонзиліту.

Протягом 3 міс після завершення лікування Імупретом кількість рецидивів зменшувалася з 25 до 2%, протягом 6 міс – із 39 до 14%, через рік – із 34 до 17%. Пацієнти, що не приймали Імупрет®, у рік спостереження хворіли частіше, ніж у попередній; а в групі застосування Імупрету частота рецидивів тонзиліту зменшилася на 67%.

З огляду на отримані багаторазові дані наша наукова команда оцінила ефективність Імупрету в контексті відкладеного призначення АБТ у пацієнтів із тяжким ГТ (Попович В.І., Кошель І.В. і співавт., 2021). Саме в цій групі хворих частота нерациональних призначень АБТ педіатрами в рутинній практиці є максимальною – 72%. Частота використання АБТ у групі прийому Імупрету знизилася з 14 до 6% на 3-й день (на 5-й день показники становили 9 і 4% відповідно). Використання Імупрету надавало змогу знизити частоту застосування АБП в основній групі в ≥ 2 рази. Отриманий показник виявився в 11 разів нижчим, аніж рутинна частота призначень АБП.

Хочу наголосити, що некоректний діагноз – шлях до необґрунтованого призначення АБП! АБТ у разі ГРС, ГНФ, ГТ показана тільки при відповідності діагнозу «бактеріальний». Якщо існують щонайменші сумніви в бактеріальній етіології хвороби, краще обрати стратегію відкладеного призначення АБП.

Цільова патогенетично обґрунтована терапія фітоніринговими препаратами (Синупрет®, Імупрет®) сприяє швидкому одужанню та допомагає зменшити частоту нерациональних призначень / уникнути недоцільного використання АБТ.

Підготувала **Олександра Марченко**



Bionorica®

**ЗАСТУДА? ТОНЗИЛІТ?
ІМУПРЕТ®**



**Пробуди
силу,
приховану
в тобі**

- ✓ Діє на кожній фазі застуди^{1,2}
- ✓ Зміцнює імунітет^{1,2}
- ✓ Сприяє швидкому одужанню³

ІМУПРЕТ® ЛІКУЄ ЗАСТУДУ, А НЕ МАСКУЄ СИМПТОМИ

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях шляхом зниження захисних сил організму. Спосіб застосування та дози: В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви. Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель, або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель, або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель, 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. 1. Мельников О.Ф., Пешченко Н.А. Імуномодулюючі фітопрепарати в терапії воспалительних захворювань верхніх дихальних шляхів. Наукова монографія. Київ, 2013. 2. Рандомізоване, відкрите, мультицентрове дослідження ефективності, безпеки та переносимості Імупрету в лікуванні COVID-19 легкого перебігу. 3. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing Marshmallow root, Chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. V.I. Popovych, American Journal of Otolaryngology, X, 2018. Імупрет® крапель: РП, МНУ/6909/01/01 від 28.08.17. Імупрет® таблетки: РП, МНУ/6909/02/01 від 28.08.17. ТОВ «Біоноріка», 02095, м. Київ, вул. Княжий Замок, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua. Для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Алгоритми лабораторної діагностики порушень у системі гемостазу

Система гемостазу – біологічна система, що забезпечує, з одного боку, збереження рідкого стану циркулювальної крові, а з іншого – попередження та купірування кровотеч. Процес згортання крові належить до категорії найскладніших біологічних систем організму та має 3 різні етапи (тромбоцитарно-судинний, коагуляційний, фібриноліз), тісно пов'язані один з одним. У клінічній практиці широко поширені відхилення у функціонуванні системи гемостазу, що зумовлює геморагічні чи тромбоемболічні ускладнення. З такими епізодами у практиці мають справу лікарі практично всіх спеціальностей (табл. 1).

На жаль, здебільшого лікар-клініцист, який отримує дані лабораторних досліджень, не має відповіді на таке запитання: як зіставити ці показники між собою і в якому стані знаходиться система згортання крові пацієнта. Для цього необхідно враховувати 3 основні складові:

- клінічні прояви;
- індивідуальний та сімейний анамнез;
- лабораторні дослідження.

Клінічні прояви

Під час обстеження пацієнтів із підозрою на порушення в системі гемостазу необхідно звертати увагу на такі клінічні прояви, як синці, геморагічний висип, носові, шлунково-кишкові кровотечі, менорагії, гемартрози, внутрішньом'язові гематоми, а також потрібно виключити можливість кровотеч, спричинених локальними змінами, наприклад, за фіброматозу матки, розширення судин носової перегородки чи її ушкодження тощо. Ретельний огляд пацієнта дозволяє диференціювати коагуляційний тип кровотечі, в основі котрого лежать зміни плазмово-коагуляційної ланки гемостазу, від капілярної, що спостерігається за порушень у судинній або тромбоцитарній ланках. На цьому етапі можливо визначити характер кровотечі за клінічними проявами (табл. 2).

Індивідуальний та сімейний анамнез

Дуже важливим є якнайповніший збір анамнезу. Для цього в пацієнта з'ясовують таке:

- ✓ чи були хірургічні втручання (екстракція зубів, тонзилектомія тощо);
- ✓ чи є системні захворювання (ниркова та печінкова недостатності);
- ✓ які лікарські препарати приймає хворий (аспірин, прямі чи непрямі антикоагулянти, гепарини);
- ✓ сімейний анамнез (носові кровотечі в дитинстві, кровотеча в разі порізів і травм, утворення гематом, гемартрозів, петехій, характер та тривалість менструального циклу). Негативний сімейний анамнез не виключає можливості виявлення вродженого геморагічного захворювання, яке може з'явитися в сім'ї уперше. Нерідко пацієнти не мають відомостей про своїх родичів.

Лабораторні дослідження

Наступним кроком у діагностиці є лабораторні дослідження.

Таблиця 1. Дослідження системи гемостазу лікарями різних спеціальностей	
Напрями в медицині	Дослідження системи гемостазу
Поліклінічний	Скринінг, моніторинг антикоагулянтної терапії
Хірургія, травматологія	Перед- та післяопераційний періоди, масивна крововтрата, опікова хвороба, великі травми
Акушерство, гінекологія, допоміжні репродуктивні технології	ДВЗ-синдром, тромбофілія, екстракорпоральне запліднення
Кардіологія	Антикоагулянтна терапія, центральні венозні катетери, кардіостимулятори, штучні клапани серця
Онкологія	Хірургічне та/або хіміотерапевтичне лікування
Гематологія	Діагностика дефіциту факторів зсідання, моніторинг замісної терапії
Отоларингологія	Носові кровотечі, ускладнення після тонзилектомії
Ендокринологія	У разі цукрового діабету обох типів спостерігаються висока адгезивність тромбоцитів, гіперкоагуляція, схильність до протромботичного стану, збільшення активності тромбіну
Стоматологія	За видалення зуба кровотечі трапляються в 0,8-2,9% випадків, що становить >25% від усіх ускладнень. Деяких пацієнтів із підвищеною кровотечею спеціально готують до операції з видалення зуба
Урологія, нефрологія	Хронічна хвороба нирок, гломеруло- та пієлонефрит, нефротичний синдром
Наркологія	Спонтанна агрегація тромбоцитів, збільшення рівня фактора Віллебранда, ендотеліальна дисфункція, тромбоз коронарних артерій

Таблиця 2. Визначення характеру кровотечі за клінічними проявами		
Клінічні прояви	Характер кровотечі	
	коагуляційний	капілярний
Гематоми (синці)	Великі	Невеликі поверхні
Гемартрози	Як основна ознака часто зустрічаються в тяжких хворих	Не характерні
Петехії	Відсутні	Типові прояви
Носові кровотечі	Спостерігаються рідко	Часто – основний вид кровотеч
Кровотечі за поверхневих порізів	Відсутні	Тривалі
Кровотечі після видалення зуба	Починаються через декілька годин після видалення зуба та не зупиняються після накладення пов'язки, що давить	Починаються одразу після видалення зуба та зазвичай зупиняються після накладення пов'язки, що давить
Післяопераційні кровотечі	Пізні кровотечі з утворенням ранової гематоми	Кровотечі переважно під час операції
Характерні прояви за помірних форм	Великі гематоми після травми та небезпечні кровотечі після поранень і операцій	Носові та маткові кровотечі

Основні причини розладів гемостазу: **за кровотечі:**

- дефекти судинно-тромбоцитарної ланки;
- дефіцит плазмових коагуляційних факторів та фактора фон Віллебранда;
- дія антикоагулянтів;
- гіперактивний фібриноліз.

за тромбозів:

- надлишок та/або гіперактивність плазмових факторів;
- дефіцит первинних антикоагулянтів (АТ III, протеїн С, протеїн S);
- ушкодження тканин (у т. ч. хірургічні втручання);
- знерухомленість;
- онкологічні захворювання.

Для лікарів-клініцистів рекомендується застосовувати в своїй практиці загальний алгоритм дослідження системи гемостазу, за використання якого, можливо, адекватно призначити терапію

залежно від тромбоемболічного стану чи кровотечі в пацієнтів (табл. 3).

Контроль антикоагулянтної терапії виконується в лабораторіях усіх рівнів: АЧТЧ – нефракціонований гепарин, МНВ – антагоністи вітаміну К.

Лабораторна оцінка пролонгованих результатів для коагуляційних тестів АЧТЧ і ПЧ.

АЧТЧ і ПЧ є широко використовуваними скринінговими тестами, які відображають процес утворення кінцевого продукту згортання крові (згустку фібрину) внутрішнім та зовнішнім шляхами.

Ізольоване подовжене АЧТЧ

АЧТЧ – це скринінговий тест для оцінки ефективності внутрішнього шляху зсідання крові. Пролонговане АЧТЧ може спостерігатися за дефіциту факторів XII, XI, X, IX, VIII, V, II або

фібриногену, при захворюванні печінки, дефіциті вітаміну К, наявності гепарину, вовчакового антикоагулянту, патологічних інгібіторів згортання. З метою встановлення причини кровотечі та скорочення часу для встановлення діагнозу було розроблено алгоритми лабораторної діагностики геморагічних захворювань; вони ґрунтуються на послідовному виконанні корекційної проби подовженого АЧТЧ, а також тестів, що уточнюють діагноз. Ізольоване пролонговане АЧТЧ розглядається в тих випадках, коли протромбіновий та тромбіновий час перебувають у нормальному діапазоні, а також виключено прийом гепарину.

Критерієм подовження АЧТЧ є коефіцієнт (R) >1,2, де R = АЧТЧ пацієнта (с) / АЧТЧ нормальна плазма (с).

Міксовий тест АЧТЧ проводиться змішуванням у пропорції 1:1 плазми пацієнта з подовженим АЧТЧ і нормальної плазми. Через 2 год вимірюється АЧТЧ отриманої суміші та розраховується ІСА (Index of Circulating Anticoagulant, index Rosner), або Індекс циркулювального антикоагулянту (ІЦА). Індекс ІЦА / Рознера – локально певне значення з інтервалом зазвичай 10-20% (у середньому 15%). Має специфічність 98-100% та чутливість – 55-68%.

$$ІЦА = \frac{АЧТЧс (розв. плазма 1:1) - АЧТЧс (нормальна плазма)}{АЧТЧс (пацієнта)} \times 100\%$$

Інтерпретація результатів:

- ІЦА (ІСА) <15% є корекцією (справжній дефіцит факторів);
- ІЦА (ІСА) >15% не є корекцією (інгібітор).

Необхідно зазначити, що з метою корекції АЧТЧ достатньо 30-50% активності факторів згортання.

Під час проведення міксового тесту з АЧТЧ можливі такі діагнози:

Корекція відбулася:

- ✓ справжній дефіцит факторів VIII (гемофілія А), IX (гемофілія В), XI (гемофілія С);
- ✓ дефіцит фактора VIII внаслідок швидкого руйнування (хвороба фон Віллебранда).

Корекція не відбулася:

- ✓ інгібітори вовчакового типу;
- ✓ антифосфоліпідні антитіла;
- ✓ інгібіторна (набута) форма гемофілії.

Якщо корекція відбулася, виконувати лабораторні дослідження рекомендується за порядком зменшення частоти поширеності дефіциту факторів згортання – фактори VIII, IX, XI, XII (табл. 4).

Якщо корекція не відбулася, потрібно визначити наявність інгібіторів до фосфоліпідів, на яких проходять реакції. Для цього проводять дослідження на виявлення вовчакового антикоагулянту й антифосфоліпідних антитіл.

Далі буде.

КАРВЕЛІС

КАРДІОСЕДАТИВНИЙ КОМПЛЕКС



НІМЕЧЧИНА

4 ШВИДКІ* ДІЇ:¹

- ЗАСПОКІЙЛИВА
- КАРДІОТОНІЧНА
- ГІПОТЕНЗИВНА
- АНТИАНГІНАЛЬНА

4 РОСЛИННІ ЕКСТРАКТИ У КРАПЛЯХ:

- ГЛОДУ
- ПУСТИРНИКА
- МЕЛІСИ
- ВАЛЕРІАНИ



- КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ I-II СТ., СТЕНОКАРДІЇ I-II СТ.
- ПІДТРИМКА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНІЙ ДИСТОНІЇ²

*Йдеться про сприяння швидкому розвитку терапевтичного ефекту препарату Карвеліс™ завдяки формі випуску у вигляді спиртового розчину (пероральних крапель). 1. Батушкін В.В. Реалізація антиаритмічного ефекту, відновлення ваго-симпатичної рівноваги та гармонізація психоемоційного стану за допомогою комбінованого лікарського засобу рослинного походження - препарату Карвеліс™, Кардіологія: от науки к практиці, 3, 2017. 2. Карвеліс. Інструкція до медичного застосування препарату.

KARVELIS (CARVELIS). Р.П. UA/13314/01/01. Склад: 10 мл препарату містять: екстракт із суміші листя, квітів і плодів глоду (*Crataegi folii cum flore, fructus extractum*) (1:1,6-2,2), екстрагент: етанол 50 % (об/об) – 7,125 мл; екстракт трави собачої кропиви (*Leonuri herbae extractum*) (1:1,7-2,2), екстрагент: етанол 40 % (об/об) – 1,0 мл; екстракт листя меліси (*Melissae herbae extractum*) (1:1,6-2,1), екстрагент: етанол 60 % (об/об) – 1,0 мл; екстракт кореня валеріани (*Valerianae radix extractum*) (1:1,6-2,1), екстрагент: етанол 60 % (об/об) – 0,5 мл. Показання. Застосовують для підтримки серцево-судинної системи при нервовому напруженні (стресі), нейроциркуляторній дистонії, неврозах серця, у комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії I-II ст., стенокардії I-II ст., аритмії при стресових ситуаціях та для покращення самопочуття при нервовому збудженні у дорослих. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Побічні реакції. Можуть з'являтися скарги на порушення у шлунково-кишковому тракті та алергічні реакції шкіри. Частота виникнення таких побічних дій невідома. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Якщо Ви приймаєте будь-які інші лікарські засоби, обов'язково проконсультуйтеся з лікарем щодо можливості застосування препарату. Застосування в період вагітності або годування груддю. Перед початком прийому препарату необхідно проконсультуватися з лікарем. Застосування препарату Карвеліс вагітними жінками недостатньо досліджене. Прийом препарату вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю, не рекомендується. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. При застосуванні препарату слід утримуватися від керування транспортними засобами та роботи з потенційно небезпечними механізмами. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям (віком до 18 років) не встановлені, тому препарат не застосовують пацієнтам цієї вікової групи. Спосіб застосування та дози. Дорослі приймають по 30 крапель (1,2 мл) препарату Карвеліс 3 рази на добу, попередньо розчинивши краплі у невеликій кількості рідини. Якщо симптоми захворювання не зникають більше 2 тижнів, посилюються або з'явилися побічні реакції, що не вказані в цій інструкції, необхідно звернутися за консультацією до лікаря. Термін придатності. 36 місяців. Після відкриття флакону термін придатності складає 6 місяців. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C у захищеному від світла місці, у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 30 мл, 50мл або 100 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Категорія відпуску. Без рецепта.

Даний матеріал призначений тільки для медичних фахівців, тільки для демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та публікації в спеціалізованій медичній пресі. Перед тим, як призначити будь-які препарати, будь ласка, ознайомтеся з відповідною інструкцією від виробника із застосування препарату. ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосовувати Карвеліс в цілях, які відрізняються від тих, які описані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Повна Інструкція для медичного застосування препарату надається за запитом. Авторські права © 2021 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Матеріал дійсний 04.2023. Якщо у Вас з'явилися запитання з приводу препаратів Компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» вул. Козацька, 120/4, корпус «Ж», 2-й поверх, Київ, Україна, 03680 www.pro-pharma.com.ua. Подзвонити: Тел.: (044) 422-50-70.

PRO PHARMA



Постковідний когнітивний дефіцит: патогенетичні основи та можливості корекції

Повідомлення про аносію та агевзію в пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19) стали першим свідченням імовірного ураження центральної нервової системи (ЦНС) у цього контингенту хворих (Gane S.B. et al., 2020; Hoang M.P. et al., 2020; Mao L. et al., 2020; Russell B. et al., Vaira L.A. et al., 2020). COVID-19-опосередковане ураження ЦНС підтверджується також тим, що в пацієнтів, які одужали від COVID-19, нерідко спостерігаються психоневрологічні симптоми: втомлюваність, тривожність, депресія, безсоння, а також вегетативні розлади, такі як: тахікардія, сильне серцебиття, біль у грудях, коливання артеріального тиску тощо.

У систематичному огляді J.P. Rogers і співавт. (2020) зазначено, що порушення пам'яті, здатності до концентрації та уваги спостерігалось в $\approx 1/2$ пацієнтів у гострому періоді коронавірусних інфекцій, зумовлених SARS-CoV та MERS-CoV, а також у 20% хворих після цих захворювань.

R. Daroische та співавт. (2021) провели мета-аналіз досліджень, під час яких оцінювали стан когнітивної функції у пацієнтів після COVID-19. Поширеність когнітивних порушень у цих дослідженнях варіювала від 15 до 80%. У найбільшому з досліджень когнітивні порушення, визначені як оцінка за Монреальською шкалою оцінки когнітивної функції (MoCA) <24 балів, через 3-4 тиж після виписки з відділення інтенсивної терапії спостерігалися в 25,4% зі 185 пацієнтів (De Lorenzo R. et al., 2020). Дослідження, яке передбачало інтернет-тестування 84285 осіб, котрі одужали від COVID-19, за допомогою 9 когнітивних тестів, також виявило в цих учасників більшу частоту когнітивної дисфункції порівняно із групою контролю. Цікаво, що когнітивний дефіцит відзначався не лише у хворих з тяжкою гіпоксією, яким проводилася штучна вентиляція легень, а й в осіб, котрі перенесли легкі форми COVID-19 та лікувалися вдома (рис. 1) (Hampshire A. et al., 2020).

Під час міжнародної конференції асоціації хвороби Альцгеймера (2021) було повідомлено про зв'язок COVID-19 зі стійким когнітивним дефіцитом, у т. ч. із пришвидшенням розвитку хвороби Альцгеймера. Посткоронавірусний когнітивний дефіцит, що також називають мозковим туманом (brain fog), утримується і через декілька місяців після хвороби. Дослідження G. de Erausquin (2020) передбачало оцінку когнітивної функції у 300 дорослих похилого віку, які 3-5 міс тому перенесли COVID-19. Виявилось, що >50% учасників відзначали порушення пам'яті, а $\approx 1/4$ – інші розлади.

Когнітивні розлади протягом декількох місяців посткоронавірусного періоду нерідко супроводжуються і психоемоційними порушеннями. R. Furlan Damiano та співавт. (2022) обстежили 425 дорослих, котрі 6-9 міс тому перенесли COVID-19, провівши консультації психіатра, а також психометричні та когнітивні тести. Діагноз депресії було встановлено у 8% учасників, генералізованого тривожного розладу – в 15,5%, а посттравматичного стресового розладу – в 13,6%. Зниження пам'яті спостерігалось в 51,1% пацієнтів. Жоден із психіатричних та когнітивних наслідків не асоціювався із клінічними показниками тяжкості гострого захворювання та пов'язаними з ним психосоціальними стресорами.

Однією з імовірних причин розвитку когнітивного дефіциту та вегетативної дисфункції після COVID-19 є зниження вмісту у ЦНС γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) та зниження активності «гальмівної» ГАМК-ергічної системи загалом. Як відомо, COVID-19 запускає різке зростання вмісту прозапальних цитокінів – цитокіновий шторм, який спричиняє підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра. Це дає вірусу можливість проникати до мозку та зв'язуватися з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), наслідком чого є підвищення концентрації глутамату й аспартату, а також зниження концентрації ГАМК (Heuser K. et al., 2021). Слід зазначити, що ГАМК – один із найважливіших гальмівних нейротрансмітерів ЦНС і основний нейротрансмітер щонайменше $1/2$ всіх нейронів ЦНС (Bloom F.E., Iversen L.L., 1971; Shiah I.S., Yatham L.N., 1998). У нормальних умовах мигдалеподібне тіло реалізує гальмівний ГАМК-ергічний контроль, який сприяє підтримці резистентності організму до різноманітних фізіологічних стресорів і стресорів довкілля (Skórzewska A. et al., 2015). ГАМК має ключову

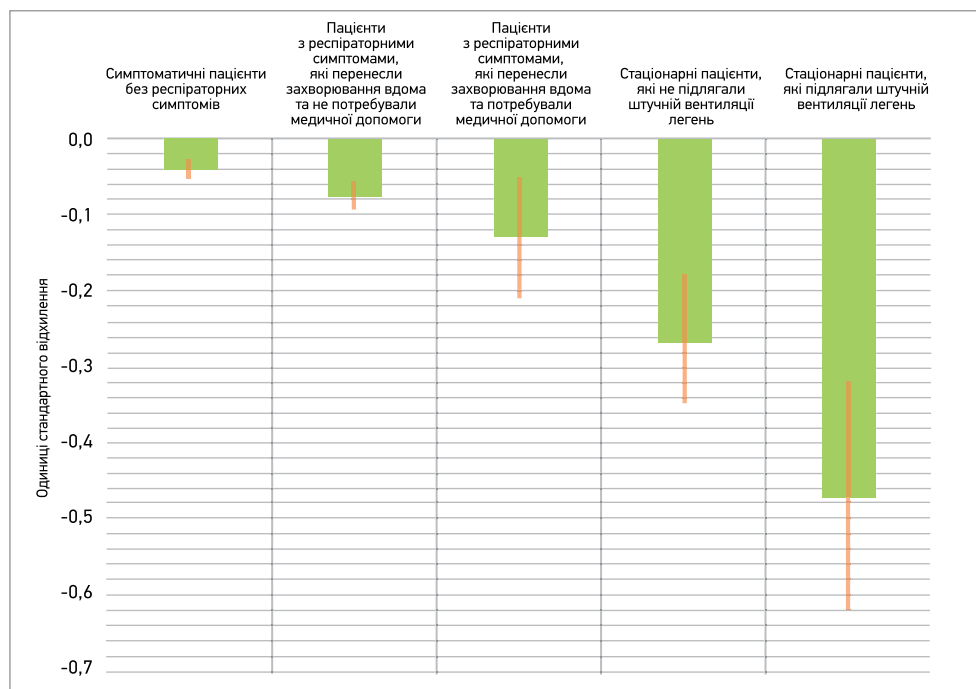


Рис. 1. Когнітивний дефіцит у пацієнтів із COVID-19

роль у контролі тривожності, тому саме ця нейро-медіаторна система є мішенню дії бензодіазепінів та інших анксиолітиків.

Білки вірусу SARS-CoV-2 безпосередньо взаємодіють з рецепторами ГАМК (переважно типу B) та глутамату, що спричиняє зміни потенціалу спокою та потенціалу дії клітинних мембран (Yapici-Eser K. et al., 2021). Дисфункція рецепторів ГАМК-B може порушувати процеси навчання та пам'яті (Heaney C.F., Kinney J.W., 2016), тобто запускати процеси формування когнітивного дефіциту. У зв'язку із цим для патогенетичної терапії COVID-19 може бути доцільним призначення ГАМК-ергічних препаратів, наприклад, рослинного кардіоседативного комплексу Карвеліс (Pro-Pharma, Німеччина), який містить екстракт із суміші листя, квіток і плодів глоду (*Crataegi folii cum flore, fructus extractum*), екстракт трави собачої кропиви (*Leonuri herbae extractum*), екстракт листя меліси (*Melissae herbae extractum*), а також екстракт кореня валеріани (*Valerianae radix extractum*). ГАМК-ергічна дія компонентів Карвелісу в поєднанні з протитривожним, седативним і вегетостабілізуючим ефектом дозволяє одночасно впливати на патогенетичне підґрунтя проблеми й усувати як психоневрологічну, так і вегетативну симптоматику.

Валеріана, яка широко застосовується в лікуванні тривожності та безсоння, значною мірою реалізує свої ефекти за рахунок ГАМК-ергічного впливу, що було підтверджено виявленням зв'язування складників екстракту валеріани з рецепторами ГАМК і здатністю цього екстракту алостерично модулювати рецептори ГАМК-A *in vitro* та *in vivo* (Benke D. et al., 2009; Khom S. et al., 2010; Murphy K. et al., 2010). C.S. Yuan і співавт. (2004) в експерименті на препаратах стовбура мозку

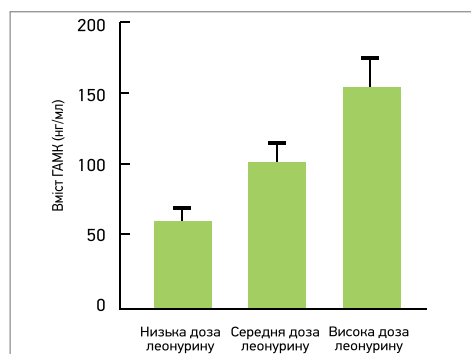


Рис. 2. Вплив леонурину на вміст ГАМК у корі головного мозку

щурів продемонстрували, що екстракт валеріани та один з його головних складників (валеренова кислота) мають пригнічувальний вплив на активність нейронів. Окрім того, виявилось, що біцуклін (антагоніст рецепторів ГАМК) блокує ефекти екстракту валеріани, що підтверджує його ГАМК-ергічну дію. На думку авторів, застосування валеріани здатне потенціювати седативний вплив анестетиків і синтетичних ГАМК-ергічних препаратів. Інший колектив науковців також підтвердив, що анксиолітичний ефект валеріани ґрунтується на модуляції рецепторів ГАМК валереновою кислотою (Becker A. et al., 2014).

Крім того, валер'яна сприяє підвищенню вивільнення та гальмуванню зворотного захоплення ГАМК із синапсу (що підвищує її концентрацію в синапсі), активізує аденозинові рецептори та стимулює синтез мелатоніну.

Седативні ефекти екстракту плодів та листя глоду також частково обумовлені впливом на рецептори ГАМК і глутаматні рецептори. Гальмівна

дія цих екстрактів на ЦНС має дозозалежний характер (Can O.D. et al., 2009), що обумовлює потребу у тривалому застосуванні медикаментів, які містять глід.

Наявність глоду та кропиви собачої в складі Карвеліс обумовлюють його потужну кардіовазотропну дію, що сприяє зменшенню периферичних проявів гіперактивності симпато-адреналової системи.

Екстракт із суміші листя, квіток і плодів глоду сприяє розширенню периферичних судин через механізм ендотеліальної вазодилатації, чинить пряму гіпотензивну дію (Свищенко та співавт., 2000). Багата на олігопроціанідини фракція екстракту глоду зумовлює посилення виділення оксиду азоту з ендотелію судин, що веде до їх розширення. Екстракт також має інгібувальний вплив на ангіотензинперетворювальний фермент (Бурчинський та співавт., 2014).

Собача кропива, відповідно до звіту Європейського агентства з лікарських засобів (2010), застосовується в Європі як лікарський засіб із XVII століття. Згідно з даними різних авторів, собача кропива має седативну, анксиолітичну, антиішемічну, кардіотонічну та гіпотензивну дію. Екстракт трави собачої кропиви послаблює реакцію катехоламінергічних систем, впливає на рецепторне зв'язування катехоламінів і тим самим чинить нейропротекторну й гіпотензивну дію. В експерименті продемонстрована здатність екстракту собачої кропиви зменшувати частоту серцебиття (Milkowska-Leyck K. et al., 2002). К. Ованесов і співавт. (2005) стверджують, що анксиолітична дія собачої кропиви (як і дія тофізопаму) реалізується через ГАМК-ергічні структури певних ділянок мозку. На думку авторів звіту Європейського агентства лікарських засобів, екстракт собачої кропиви доцільно застосовувати при нервовому напруженні, в т. ч. у поєднанні з валеріаною та мелісою. Нещодавнє дослідження S. Zheng і співавт. (2019) свідчить, що механізм дії основного складника собачої кропиви (леонурину) опосередкований антиоксидантним впливом і протидією ексайтотоксичності за рахунок модуляції ГАМК-ергічного гальмування у ЦНС (сприяє активації ГАМК-рецепторів). Призначення високих доз леонурину експериментальним щурам супроводжувалося підвищенням вмісту ГАМК у корі головного мозку (рис. 2). На думку авторів, леонурин може бути нейропротекторним засобом.

Меліса застосовується як лікарський засіб у багатьох культурах уже понад два тисячоліття. Традиційними показаннями до її призначення є розлади пам'яті та різноманітні неврологічні захворювання (Perry E.K. et al., 1999; Scaglione F., Zangara A., 2017). Сучасні дослідження підтверджують седативний, спазмолітичний та антибактеріальний ефекти меліси, що обґрунтовує доцільність її застосування при неврологічних і гастроентерологічних хворобах, а також у разі розладів сну (Bartram T. et al., 1995; Bisset N.G., Wichtl M., 1994). Завдяки активації холінергічних процесів меліса покращує пам'ять і концентрацію уваги. F. Scaglione та A. Zangara (2017) продемонстрували, що валеріана й меліса діють синергічно, відновлюючи баланс між ГАМК і глутаматом, тобто між гальмівними, а також збуджувальними нейротрансмітерними процесами (за рахунок збільшення концентрації ГАМК та зменшення концентрації глутамату), що реалізується в т. ч. завдяки пригніченню ферменту ГАМК-трансамінази, що є потужнішим у разі сполученого застосування екстрактів валеріани та меліси, ніж при використанні будь-якого одного з них.

Отже, слід наголосити, що COVID-19 уражає не лише легені, а й мозок. Свідченням цього є стійкий когнітивний дефіцит, який упродовж декількох місяців після коронавірусної інфекції відзначають до 80% пацієнтів. Імовірна причина розвитку когнітивного дефіциту / супутніх астенії, депресії, тривожності, вегетативних розладів – дисбаланс ГАМК-ергічної та глутаматергічної нейротрансмітерних систем із пригніченням першої, а також надмірною активацією другої та подальшим розвитком гіперактивності симпатоадреналової системи. Такі порушення обґрунтовують застосування ГАМК-ергічних препаратів як засобів патогенетичного лікування. ГАМК-ергічні ефекти притаманні не лише синтетичним препаратам, а й низці рослин, які чинять седативну, анксиолітичну та вегетостабілізуючу дію (валеріани, собачій кропиві, глоду та меліси). Екстракти цих лікарських рослин входять до складу кардіоседативного комплексу Карвеліс, який може застосовуватися для подолання посткоронавірусного когнітивного дефіциту та супутніх вегетативних порушень за рахунок подвійного впливу як на ЦНС, так і на серцево-судинну систему.

Підготувала Лариса Стрільчук



Обґрунтування відсутності горіння в системах нагрівання тютюну



М. Нордлунд

16-18 червня у Варшаві (Польща) відбувся Глобальний форум із нікотину 2022 (Global Forum on Nicotine, #GFN22). Дискусії на заході сфокусувалися навколо менш шкідливих нікотинних продуктів, які допомагають кинути курити. Такі продукти не лише знижують шкоду, вони також дають змогу прискорити відмову від куріння й зменшують інші ризики для здоров'я при вживанні тютюну. На #GFN22 розглядалися наукові засади цього підходу, зміни в політиці та нормативно-правовому регулюванні для максимального використання його потенціалу, а також перепони на шляху впровадження регуляторних заходів у різних країнах. Тему форуму було сформульовано як «Зниження шкоди від тютюну – зараз і назавжди». Варто відзначити її оптимістичне звучання, адже зниження шкоди від тютюну вже має місце, і ці позитивні зміни – назавжди.

Вже традиційно в рамках #GFN22 пройшов Міжнародний симпозиум із нікотинних технологій (International Symposium on Nicotine Technology, #ISoNTech22), на якому глобальний керівник стратегічних наукових ініціатив Philip Morris International (PMI) Маркус Нордлунд розповів про наукове обґрунтування відсутності горіння в системах нагрівання тютюну.

Системи нагрівання тютюну (СНТ) – це вироби, котрі містять тютюновий субстрат, який нагрівається, а не спалюється, для утворення нікотинвмісного аерозолю. У присутніх на ринку системах PMI використовують дві технології нагрівання тютюну.

Перша технологія, яка застосовується в системі THS 2.2 (від tobacco heating system; комерційна назва – IQOS зі стіками HEETS. – Прим. ред.), використовує резистивне нагрівання, коли електричний струм проходить через провідний матеріал і виділяє тепло в навколишнє середовище (рис. 1). Що більший опір має матеріал, то більше тепла утворюється. Електронна система нагріває тютюн у точно контрольованому діапазоні температур, щоб уникнути його спалювання. Це досягається за допомогою керамічного нагрівального леза, яке завдяки платиновому покриттю також функціонує як монітор температури.

Інший підхід, застосований у THS 3.0 (IQOS ILUMA зі стіками TEREА. – Прим. ред.), забезпечується інноваційною технологією індукційного нагрівання SMARTCORE INDUCTION SYSTEM™. У кожному стіку TEREА є вбудоване нагрівальне лезо з покриттям із нержавіючої сталі. Коли стік TEREА вставляють у пристрій і запускають процес нагрівання, модуль койла починає генерувати електромагнітне поле, яке розігріває лезо всередині стіка (за схожим принципом працюють електричні індукційні кухонні плити та варильні поверхні, індукційні електрочайники. – Прим. ред.). Водночас контроль температурного профілю відбувається опосередковано за визначенням теплопровідності системи в стіку.

Спільною особливістю двох вищезазначених технологій PMI є те, що тютюн нагрівається зсередини (а не по контуру крізь обгортковий папір) із максимальною площею дотику.

Горіння – це екзотермічна реакція, фізико-хімічний процес взаємодії горючої речовини з киснем, внаслідок чого утворюються дим, тепло та випромінюється світло (рис. 2). Для горіння потрібні три компоненти: горюча



Рис. 1. Технології, які використовуються в системах нагрівання тютюну PMI

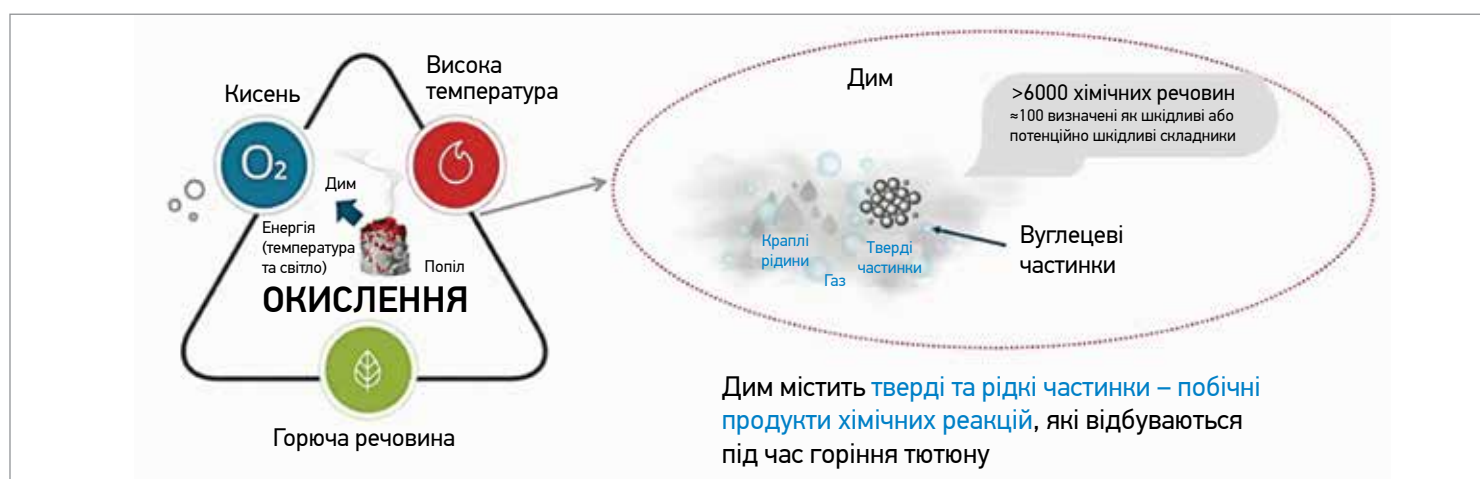


Рис. 2. Утворення диму від тютюнових продуктів, які піддаються горінню

речовина (тютюн у випадку куріння), присутній у повітрі кисень і тепло, достатнє для ініціації горіння. Реакція, яка відбувається після займання, фактично генерує більше тепла, ніж було потрібно для початку горіння. Під час горіння виділяється дим, який складається з твердих і рідких частинок у суміші газів. Загалом тютюновий дим містить понад 6000 хімічних речовин, із яких близько 100 були визнані органами охорони здоров'я шкідливими або потенційно шкідливими для здоров'я людини.

Тютюновий дим є аерозолем, проте не кожен аерозоль є димом – різниця полягає в тому, що дим містить тверді частинки (сажу тощо), які є побічними продуктами хімічних реакцій під час горіння. Аерозоль також

можна генерувати шляхом випаровування та конденсації, що є фізичним процесом фазового переходу за відсутності хімічних реакцій.

Щоб обґрунтувати відсутність горіння у СНТ, необхідно підтвердити таке:

- температура тютюну є нижчою за температуру займання;
- відсутність ознак утворення тепла (ендо-термічний процес);
- однакову емісію хімічних речовин у повітрі та в азотному середовищі;
- відсутність утворення вуглецевих твердих частинок;
- відсутність утворення попелу;
- низьке співвідношення CO/CO₂;
- знижені рівні емісії хімічних речовин.

Для систем нагрівання тютюну PMI всі ці критерії були продемонстровані в дослідженнях.

Так, в експериментальному дослідженні термічних процесів, які відбуваються під час використання THS 2.2, температурні профілі тютюнового субстрату визначали за допомогою термопар, розташованих на різних відстані від нагрівача (Cozzani V. et al., 2020). Було встановлено, що максимальна температура тютюну на відстані 0,2 мм дорівнює <260 °C, а в найгарячішій точці не перевищує 320 °C (рис. 3), що значно нижче за температуру займання листового тютюну приблизно 400 °C (а саме такий тютюн використовується в стіках PMI). Крім того, температура швидко знижувалася між симульованими затяжками та після вимкнення нагрівача.

У цьому ж дослідженні також визначили склад аерозолю, який утворюється при використанні THS 2.2 у звичайному повітрі та в безкисневій атмосфері. Результати показали, що аерозоль, утворений від нагрівання тютюну, складається переважно з води, нікотину та гліцерину, які випаровуються з тютюнового субстрату. Склад аерозолю і вміст в ньому CO, NO та NOx суттєво не відрізнялися при утворенні аерозолю в безкисневому (тобто за неможливості горіння) та кисневому середовищі.

За даними іншого дослідження, вміст діоксиду та монооксиду вуглецю (чадного газу)

Таблиця 1. Рівні емісії складників аерозолю в кисневому та безкисневому середовищі, % моль/моль

Компонент	THS 2.2 у повітрі	THS 2.2 в азоті	Сигарета в повітрі
Метан	<0,002	<0,002	0,3752
Діоксид вуглецю (CO ₂)	0,71	0,69	5,46
Етилен	<0,002	<0,002	0,042
Етан	<0,002	<0,002	0,069
Водень	<0,002	<0,002	0,862
Кисень	20,42	<0,5	15,43
Азот	77,29	>99	73,36
Монооксид вуглецю (CO)	0,097	0,096	2,701

Таблиця 2. Середнє зниження рівнів шкідливих і потенційно шкідливих речовин у THS 2.2 та THS 3.0 порівняно із сигаретним димом

Список речовин	THS 2.2	THS 3.0
FDA 18	94,5%	95,4%
IARC	97,4%	95,6%
WHO 9	94,8%	97,2%

в аерозолі THS 2.2 є значно нижчим за такий під час горіння звичайних сигарет (табл. 1).

Як зазначив доповідач, багато людей припускаються помилки, коли думають, що СО або СО₂ виділяються лише при горінні. Насправді під час нагрівання навіть в атмосфері азоту компоненти тютюну, як-от геміцелюлоза, целюлоза, пектин, лігнін тощо, піддаються термічному перетворенню з утворенням невеликої кількості СО та СО₂. Ця кількість є незрівнянно нижчою порівняно з тєю, що утворюється під час горіння.

Відсутність твердих частинок в аерозолі THS 2.2 була продемонстрована в дослідженні Р. Pratte та співавт. (2017). Через спеціальний пристрій, який уловлює субмікронні частинки, пропускали повітря (контроль), нагрітий до 300 °С аерозоль THS 2.2 і дим звичайної сигарети. Як чітко видно з рисунку 4, аерозоль THS 2.2 не містить твердих частинок. Натомість сигаретний дим містив дуже велику кількість таких

частинок середнім діаметром 75 нм, що характерно для процесу горіння або піролізу.

При нагріванні >150 °С колір тютюнового субстрату починає змінюватися до темно-коричневого при 200 °С і до чорного при 250 °С (рис. 5, i-v). Ця зміна кольору відбувається внаслідок так званої торефікації, яка добре описана для інших біологічних продуктів. Прикладом є зміна кольору зерен кави під час обсмажування. Важливо, що горіння за таких умов не відбувається.

Колір тютюну в THS 2.2 до та після нагрівання показаний на рисунку 5 (vi та vii відповідно). Після 360-секундного циклу нагрівання невелика центральна частина тютюнового матеріалу змінила свій початковий колір на темно-коричневий. Ця зміна кольору відповідає температурам 200-250 °С, водночас макроскопічна структура тютюнового субстрату не змінюється і попіл не утворюється (Cozzani V. et al., 2020).

В експериментах, які симулюють куріння, було встановлено, що під час куріння сигарет

типове співвідношення СО/СО₂ набагато перевищує 20% і зазвичай становить 30-40% залежно від продукту. При використанні системи нагрівання тютюну THS 2.2 навіть в інтенсивному режимі це співвідношення залишається дуже низьким і не перевищує 8%, що свідчить про відсутність горіння (рис. 6).

Загалом зниження шкідливих і потенційно шкідливих речовин при використанні систем нагрівання тютюну РМІ порівняно зі звичайними сигаретами становить ≥95% (табл. 2), що досягається завдяки відсутності високотемпературних процесів, які відбуваються під час горіння тютюну.

Таким чином, науково доведено, що при використанні систем нагрівання тютюну РМІ повністю відсутнє горіння, тобто це бездимні продукти. Відсутність горіння обґрунтовує зменшення шкоди, а отже, і зниження ризиків для здоров'я відповідно до глобальної стратегії Tobacco Harm Reduction. Для повнолітніх курців ліцензовані системи нагрівання тютюну можуть бути раціональною альтернативою – менш шкідливою заміною сигаретам. Потенційно це дозволить знизити ризики респіраторних, кардіо- та цереброваскулярних, періодонтальних, онкологічних і численних інших захворювань, асоційованих із курінням.

Більше про Глобальний форум із нікотину 2022: <https://archive.gfn.events/2022/programme>

Відео доповіді Маркуса Нордлунда: <https://t.ly/3Y3b>

Стаття опублікована за підтримки ПрАТ «Філіп Морріс Україна», проте є редакційною, тому позиція компанії не обов'язково збігається з позицією автора.

Підготував **Олексій Терещенко**

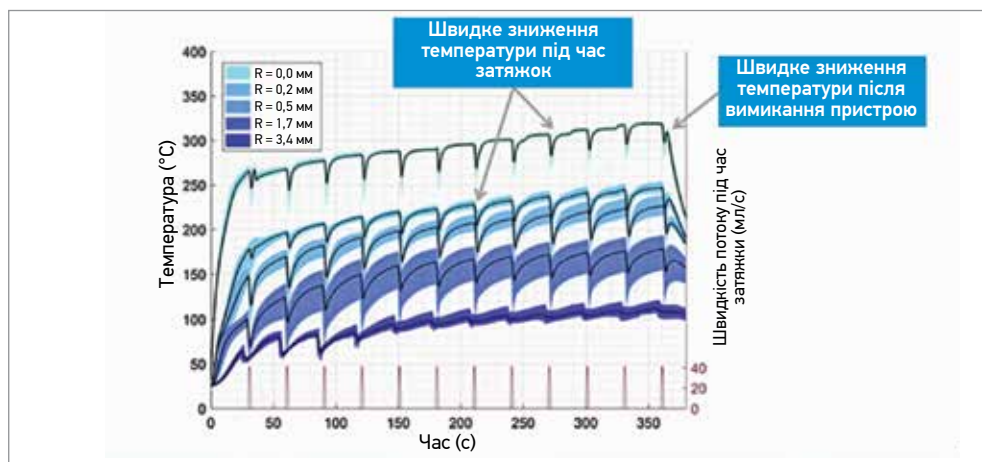


Рис. 3. Температура субстрату (тютюну), виміряна в 4 різних точках радіально від поверхні електронної системи нагрівання тютюну протягом 360-секундного циклу імітації використання THS 2.2 (IQOS)



Рис. 4. Субмікронні частинки, зібрані після проходу аерозолу THS 2.2 (IQOS) і сигаретного диму (електронна мікроскопія; ліворуч – сканограма до початку збору аерозолу)

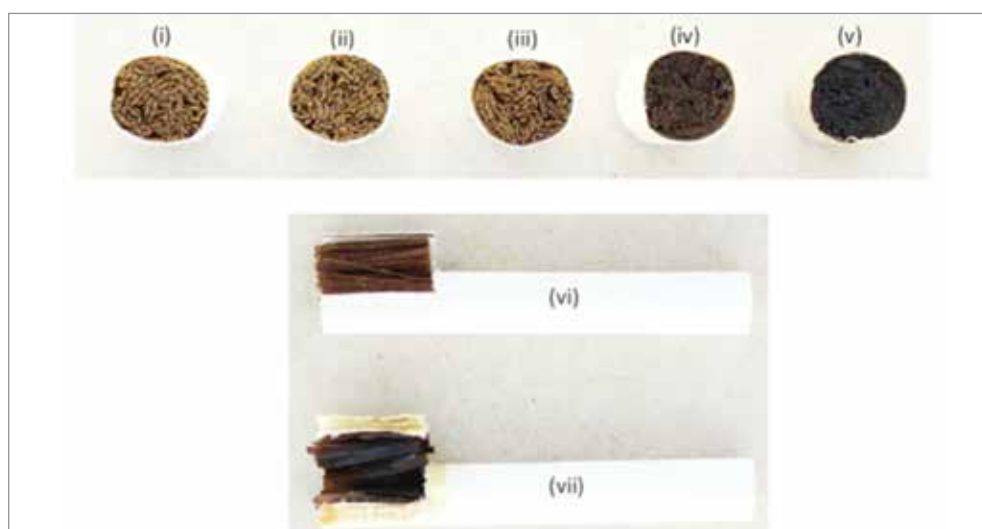


Рис. 5. Зміна кольору тютюну залежно від температури (i-v, 22-250 °С) та в системі нагрівання тютюну THS 2.2 (vi – до нагрівання, vii – після нагрівання)

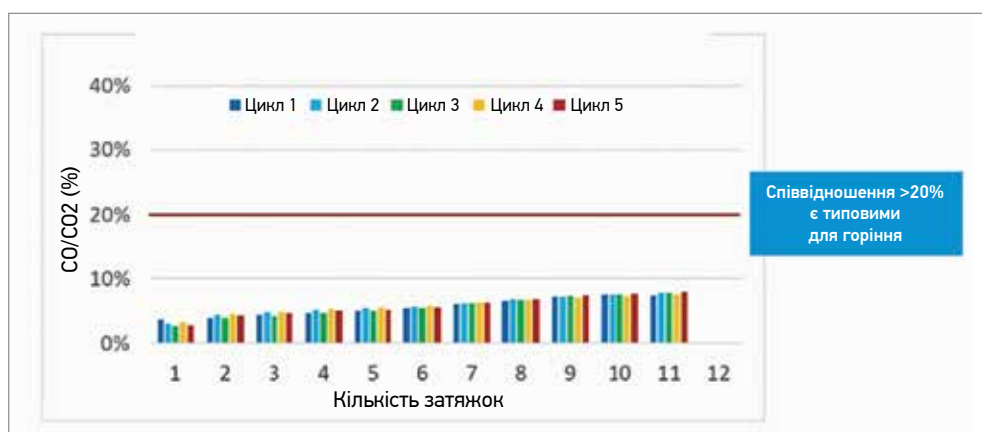


Рис. 6. Співвідношення СО/СО₂ (%) із використанням THS 2.2 (IQOS) в інтенсивному режимі

На запитання кореспондента «ЗУ» відповідає **Тетяна Власійчук, керівниця з питань науки ПрАТ «Філіп Морріс Україна».**

PMI – компанія, яка планує повністю припинити виробництво сигарет. Чим продиктована ця несподівана мета?

– Найкраще сказати – тому що ми можемо і тому що ми мусимо. Мільйони людей у світі продовжують курити сигарети, але шукають кращі менш шкідливі альтернативи. І ми маємо змогу їх їм надати. Успіх у сигаретному бізнесі дав нам ресурси, щоб рухатися до нашої мети – майбутнього без тютюнового диму. Завдяки уяві та наполегливості тисяч людей у PMI ми розробили новітні бездимні продукти, і компанія зосереджена на тому, що ці продукти будуть нашим майбутнім і майбутнім для мільйонів повнолітніх курців у всьому світі.

Який внесок робить PMI в наукові дослідження відповідно до стратегії Tobacco Harm Reduction?

– Основа стратегії зниження шкоди від тютюну – розділення впливу тютюнового диму, який є основною причиною виникнення захворювань, пов'язаних із курінням, та нікотину, що не є канцерогеном згідно з переліком IARC, проте викликає залежність. Пошук прийнятних альтернатив, які: а) максимально знижують вплив шкідливих речовин, що містяться в димі сигарет та б) задовольняють повнолітніх курців, – розпочався ще в середині 1980-х. Це генерувало тисячі наукових робіт, робочих місць і досліджень у всьому світі. З 2008 року компанія PMI інвестувала понад 9 млрд дол. у науку та дослідження, що дозволило більш ніж 980 науковцям, технікам та інженерам отримати 1770 патентів, опублікувати понад 450 наукових статей та мати змогу подати повне досьє на систему нагріву тютюну до FDA США (>1 млн сторінок). І отримати висновок про продукт із модифікованим ризиком для нашої СНТ IQOS у 2021 році.

Який шлях розробки й наукових випробовувань пройшла система нагрівання тютюну IQOS до того, як була представлена на ринку?

– Офіційно СНТ IQOS з'явилася у 2014 році після 8 років доклінічних, токсикологічних, лабораторних і базових клінічних досліджень щодо зменшення впливу шкідливих та потенційно шкідливих речовин порівняно із сигаретами. За ще 8 років існування на ринку досьє поповнилося масштабними клінічними та постмаркетинговими дослідженнями, що підтвердили основну ідею: СНТ IQOS є науково обґрунтованою кращою альтернативою, ніж продовження куріння. Звісно, він не позбавлений усіх ризиків, викликає залежність і не призначений для неповнолітніх чи тих, хто не курить або кинув курити.

Розкажіть про нову систему IQOS VEEV. Які ще новинки від PMI можна очікувати найближчим часом?

– Наразі в розробці 4 бездимні платформи для того, щоб максимальна кількість курців, які продовжували б курити, знайшли собі прийнятну альтернативу сигаретам. Дві з них мають в основі тютюн, дві – нікотин фармакологічної чистоти. Система IQOS VEEV використовує принцип доставки нікотину з рідини, що характерно для більшості електронних сигарет. Як і всі продукти PMI, вона пройшла доклінічні, токсикологічні та лабораторні дослідження. Решта прототипів зараз на різних стадіях доклінічних досліджень.

Як компанія співпрацює зі стейкхолдерами? Як інформує лікарів і суспільство щодо зменшення шкоди від тютюну?

– Зрозуміло, що наукові дані від тютюнової компанії можуть бути сприйняті з долею скептицизму. Саме тому ми ділимося науковими даними й уважно прислухаємось до зауважень і критики, щоб ініціювати дискусію. Новини науки щодо бездимних виробів регулярно публікуються на сайті rmiscience.com, у щоквартальних наукових оглядах, рецензованих журналах і презентуються на наукових конференціях. Ми намагаємось бути максимально відкритими, тому всі клінічні дослідження PMI реєструються на сайті clinicaltrials.gov (пошук за словом THS – tobacco heating system). Також ми створили платформу Intervals із зібраними «сирими» даними як наших, так і сторонніх досліджень. На кінець 2021 року там було 672 набори даних у вільному доступі для наукової спільноти. Ми раді вітати об'єктивні наукові дослідження, адже дотепер навіть багато працівників медичної сфери ставлять знак рівності між нікотиним і курінням, що є помилковим з наукової точки зору. Ми забезпечуємо максимальний доступ до даних, якими володіємо, щоб лікарі і суспільство мали науково обґрунтоване розуміння того, що стоїть за стратегією зменшення шкоди від тютюну та бездимними альтернативами.

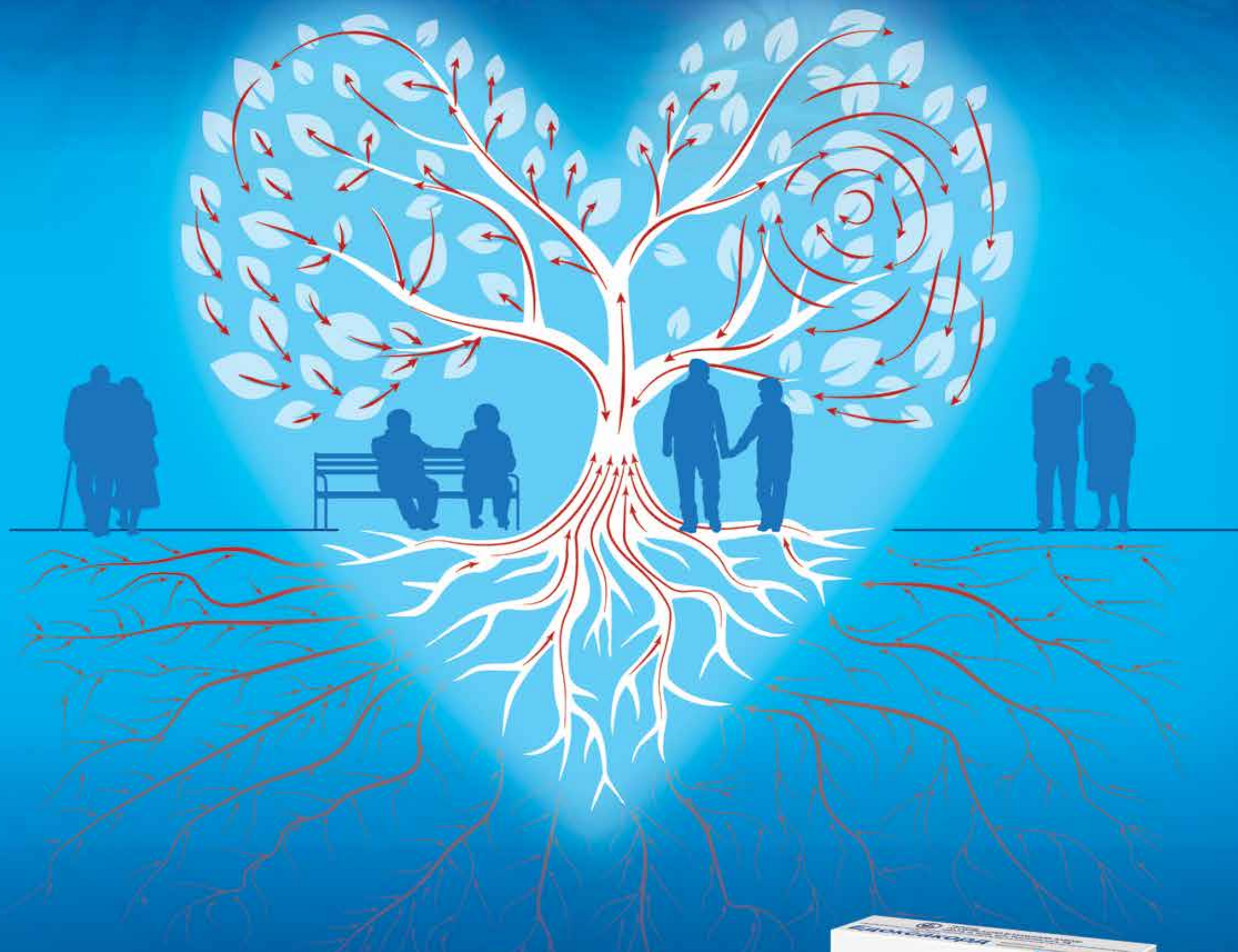
Як війна позначилася на роботі PMI та ПрАТ «Філіп Морріс Україна»?

– Наразі PMI продовжує реалізовувати в Україні свою бездимну стратегію, яка передбачає комерціалізацію інноваційних продуктів, що дозволяють повнолітнім споживачам вживати нікотин без горіння та диму. В Україні з дотриманням заходів безпеки працює 25 фірмових магазинів IQOS. Щоб забезпечити поставки продукції, у квітні PMI розпочала імпортувати сигарет в Україну. Це рішення дозволило сплатити з початку війни вже понад 13,7 млрд грн податків, зокрема акцизу на 10 млрд грн. З початку повномасштабної війни компанія сфокусувала зусилля на безпеці працівників, допомагаючи з евакуацією їм та їхнім сім'ям. Загалом понад 1600 людей (співробітники та члени їх сімей) забезпечені проживанням, в тому числі за кордоном. Крім допомоги співробітникам, PMI виділила 10 млн дол. на підтримку міжнародних гуманітарних зусиль, у тому числі профінансувала придбання 22 машин швидкої допомоги та рентгенівського апарату для лікарні в Івано-Франківську.

Едоксакорд

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

15, 30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



Регістраційне посвідчення МОЗ України
№UA/19020/01/01, UA/19020/01/02 та UA/19020/01/03
від 20.10.2021. Інформація про лікарський засіб, призначена для
розповсюдження серед медичних і фармацевтичних
працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях,
симпозіумах з медичної тематики.
Виробник: АТ «Київський вітамінний завод», Місцезнаходження:
Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

О.В. Срібна, к.м.н., ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

«Квартет» прямих пероральних антикоагулянтів у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь. Практичні аспекти застосування едоксабану

Терапія пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (ФП) згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020) відповідає керівним принципам ABC [1]. Трансформуючи англійську аббревіатуру в конкретні настанови, маємо чіткі вказівки щодо ведення пацієнтів із різними формами ФП.

• А (anticoagulation / avoid stroke): застосування препаратів антикоагулянтної терапії з метою профілактики розвитку ішемічного інсульту / системної емболії (П/СЕ) згідно з критеріями ризику тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Якщо бал ризику П/СЕ за шкалою CHA₂DS₂-VASc у чоловіків ≥ 1 , у жінок ≥ 2 , то призначення антикоагулянтної терапії є беззаперечним незалежно від форми ФП. Препаратами для профілактики П/СЕ є прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) або антагоністи вітаміну К (АВК) за умови добре керованої лабораторної оцінки їхньої ефективності відповідно до показника TTR – відсотка днів у терапевтичному вікні при цільовому значенні міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,0-3,0. Ефективною вважається терапія при TTR $>70\%$. Також потрібно оцінити ризик кровотечі за шкалою HAS-BLED [1], змінювані чинники ризику кровотечі мають бути усунені.

• В (better symptom control): оцінка симптомів у пацієнта з ФП та визначення стратегії контролю серцевого ритму (кардіоверсія, протиаритмічна терапія або абляція).

• С (comorbidities / cardiovascular risk factor management): коморбідність / управління чинниками ризику серцево-судинних захворювань – корекція/терапія супутніх серцево-судинних захворювань і чинників ризику (зміна способу життя: боротьба з ожирінням, регулярні фізичні вправи, зменшення вживання алкоголю тощо).

Для реалізації першого положення ведення пацієнтів із ФП насамперед слід розглядати ПОАК як препарати з доведеною ефективністю та добрим профілем безпеки. Є чотири ПОАК, досліджені в рандомізованих клінічних випробуваннях, які показали принаймні не меншу ефективність порівняно з варфарином за комбінованою точкою інсульт/СЕ [1].

У коагуляційному каскаді основними мішенями для ПОАК є тромбін і фактор Ха, котрий разом із фактором Va розщеплює протромбін (фактор II), який формує тромбін (фактор IIa). Ривароксабан, апіксабан, едоксабан і бетриксабан – це прямі інгібітори фактора Ха. Дабігатрану етексилат і AZD0837 – прямі інгібітори тромбіну. Коагуляційний каскад у підсумку призводить до перетворення розчинного фібриногену на нерозчинний фібрин, що зумовлює формування тромбу. Каталізатором такого перетворення є тромбін (фактор IIa) [2].

Одним із представників ПОАК є едоксабан, зареєстрований 2015 року в Європі та США для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із неклапанною ФП.

Вибір щодо застосування ПОАК у реальній клінічній практиці насамперед має ґрунтуватися на особливостях фармакокінетики та фармакодинаміки препарату [3-5]. Зокрема, для едоксабану характерним

є швидкий початок дії – 1-2 год після прийому їжі (табл. 1).

При пероральному прийомі біодоступність едоксабану становить 62%, препарат признається незалежно від прийому їжі, можливе його застосування в подрібненому вигляді, в тому числі через назогастральний зонд [3-5]. На всмоктуваність едоксабану суттєво

не впливають інгібітори протонної помпи, H₂-блокатори, антациди, що містять алюміній і магній. Препарат має збалансовані шляхи елімінації: в печінці метаболізується не більш як 10%, інша його частина виводиться в незмінному вигляді нирками (50%) і шляхом біліарної секреції (40%) [6]. Період напіввиведення препарату становить 10-14 год [3-5].

Таблиця 1. Основні фармакологічні характеристики ПОАК					
	Варфарин	Дабігатран	Ривароксабан	Апіксабан	Едоксабан
Механізм дії	АВК	Прямий інгібітор тромбіну	Прямий інгібітор фактора Ха	Прямий інгібітор фактора Ха	Прямий інгібітор фактора Ха
Біодоступність за перорального прийому	$>95\%$	$\sim 6,5\%$	80-100%	$\sim 50\%$	$\sim 62\%$
Проліки	Ні	Так	Ні	Ні	Ні
Прийом їжі	Так (продукти, багаті на вітамін К)	Ні	Так (у дозах 15 і 20 мг прийом під час їди)	Ні	Ні
T _{max}	До 4 год	0,5-2 год	2-4 год	3-4 год	1-2 год
Нирковий кліренс	8%	85%	$\sim 33\%^*$	$\sim 27\%$	50%
Середній період напіввиведення (t _{1/2})	40 год	12-14 год	5-9 год у молодих і 11-13 год у людей похилого віку	12 год	10-14 год

Таблиця 2. Основні фармакологічні взаємодії едоксабану			
Препарат	Зміна концентрації едоксабану	Зниження дози до 30 мг	Застосування в повній дозі, але з обережністю
Протиаритмічні препарати			
Дронедазон	↑↑↑ 85% AUC	+	-
Аміодарон	↑↑ 40% AUC	-	+
Хінідин	↑↑ 77% AUC	+	-
Верапаміл	↑↑ 53% AUC	+	-
Антибактеріальні та протигрибкові препарати, імунодепресанти			
Еритроміцин	↑↑↑ 85% AUC	+	-
Рифампіцин	↓ 35% AUC	-	+
Кетоконазол	↑↑↑ 87% AUC	+	-
Циклоспорин	↑↑↑ 73% AUC	+	-

Примітка: AUC – площа під кривою концентрації.

Таблиця 3. Дослідження ENSURE-AF		
Кількість пацієнтів	2199	
Бали за CHA ₂ DS ₂ -VASC	2,6	
TTR	70,8	
Жінки	34,4%	
Період спостереження	2 роки	
Тромбоемболічні ускладнення + інфаркт міокарда + серцево-судинна смерть	0,5% (едоксабан)	1,0% (варфарин)
Геморагічні ускладнення	1,0% (едоксабан)	1,0% (варфарин)

Таблиця 4. Дослідження ELIMINATE-AF		
Кількість пацієнтів	632	
Бали за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASC	2,4	
Період спостереження	3 міс після радіочастотної абляції	
Жінки	30%	
Кінцева точка	0,3% (едоксабан)	2,0% (варфарин)
Геморагічні ускладнення	2,7% (едоксабан)	1,7% (варфарин)



О.В. Срібна

Едоксабан характеризується мінімальним спектром фармакологічної взаємодії, оскільки лише 4% препарату метаболізується за участю ферменту CYP3A4. Водночас потрібно враховувати, що в усмоктуванні препарату в кишечнику активну участь бере глікопротеїн P, тому сумісне застосування зазначеного антикоагулянту з іншими субстратами цієї транспортної молекули може мати значний вплив на концентрацію едоксабану [1, 7-9]. Дані щодо фармакологічної взаємодії едоксабану наведено в таблиці 2. Інформацію щодо зниження дози едоксабану на тлі прийому верапамілу та хінідину наведено відповідно до рекомендацій ESC (2020) [1].

У європейській інструкції із застосування препарату вказано, що прийом верапамілу та хінідину не потребує зниження дози едоксабану. В анотації застосування едоксабану, яка діє на території США, зазначається, що не рекомендовано його сумісний прийом із рифампіцином. Також потенційно можливо є взаємодія едоксабану з кларитроміцином, іншими азоловими антимікотиками (крім кетоконазолу), ВІЛ-специфічними протівірусними препаратами.

Реєстраційним дослідженням, у якому едоксабан у дозі 60/30 мг/добу порівнювався з варфарином, є ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). Наразі це багатопроцентрове міжнародне рандомізоване подвійне сліпе дослідження III фази є наймасштабнішим випробуванням, у якому порівнюються ПОАК і варфарин у пацієнтів із ФП, як за кількістю включених осіб (n=21 105), так і за тривалістю спостереження (в середньому 2,8 року) [10, 11].

Випадкові групи пацієнтів були збалансовані за основними клінічними характеристиками та супутньою терапією. Середній вік пацієнтів становив 72 роки, 62% включених у дослідження були чоловіки, середній бал за оцінкою CHADS₂ дорівнював 2,8 бала [10, 11]. У пацієнтів групи варфарину показник TTR становив 64,9%, що збігається з показниками в реальній клінічній практиці згідно з даними міжнародних реєстрів [10, 11]. У цьому дослідженні первинною кінцевою точкою ефективності була частота інсульту та системних тромбоемболічних ускладнень. Основна кінцева точка безпеки – частота великих кровотеч (відповідно до критеріїв ISTH).

У групі застосування едоксабану в дозі 60 мг спостерігали нижчу частоту інсульту та СЕ на 13% порівняно з варфарином, але різниця була статистично незначущою (рис. 1). Крім того, відзначено на 20% менше випадків великих кровотеч для дози едоксабану 60 мг і на 53% менше – для дози 30 мг (рис. 2). Частота геморагічного інсульту в пацієнтів, які отримували едоксабан у дозах 60 або 30 мг, була відповідно

Продовження на стор. 42.

«Квартет» прямих пероральних антикоагулянтів у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь. Практичні аспекти застосування едоксабану

Продовження. Початок на стор. 41.

на 46 і 67% нижчою порівняно з групою варфарину ($p < 0,001$ для обох порівнянь). Частота ішемічного інсульту не відрізнялася в групах варфарину й едоксабану 60 мг, але була на 41% вищою в групі едоксабану 30 мг ($p < 0,001$).

Майже третина (28%) учасників ENGAGE AF-TIMI 48 мали в анамнезі І або транзиторну ішемічну атаку. У таких пацієнтів очікувано вищим є ризик ішемічних ускладнень і кровотеч, аніж у когорті загалом, але всі виявлені тенденції зберігалися: прийом едоксабану в дозі 60/30 мг асоціювався з меншою частотою великих кровотеч і нижчим на 43% ризиком розвитку геморагічного інсульту ($p = 0,02$), а також відзначено тенденцію до зменшення (на 14%, статистично незначущо) частоти ІІ/СЕ порівняно з варфарином [10, 11].

Ще одна когорта включених у дослідження ENGAGE AF-TIMI 48 – це пацієнти із супутньою ішемічною хворобою серця – ІХС ($n = 4510$; 21,4%). У ході проведення субаналізу в цій групі спостереження виявлено тенденцію до переваг едоксабану 60/30 мг проти варфарину порівняно з пацієнтами без ІХС. Зокрема, в підгрупі з супутньою ІХС зареєстровано на 35% менше випадків розвитку інсульту/СЕ порівняно з пацієнтами без ІХС ($p = 0,062$). У групі едоксабану зареєстровано на 31% менше випадків інфаркту міокарда в пацієнтів з ІХС порівняно з пацієнтами без ІХС ($p = 0,017$). Переваги едоксабану в нижчій дозі над варфарином щодо частоти великих кровотеч не залежали від супутньої ІХС.

У більш як половини (58%) включених у дослідження ENGAGE AF-TIMI 48 пацієнтів діагностовано серцеву недостатність (СН). Хворі на СН характеризуються значним несприятливим профілем чинників ризику, що виражається в більшій частоті випадків серцево-судинної смерті. Проте навіть у пацієнтів із хронічною СН ІІІ-ІV функціонального класу прийом едоксабану асоціювався з меншою частотою геморагічних інсультів [12].

За показника кліренсу креатиніну (КлКр) 15-49 мл/хв потрібно зниження дози едоксабану до 30 мг/добу. У дослідженні ENGAGE було включено 4074 пацієнти (19% від загальної кількості) з КлКр 30-50 мл/хв. Аналіз *post hoc* показав, що при зменшенні КлКр < 50 мл/хв ступінь зниження частоти великих кровотеч є більшим (ВШ 0,76; 0,58-0,98; $p = 0,036$), аніж у пацієнтів із КлКр > 50 мл/хв (ВШ 0,89; 0,75-1,04; $p = 0,15$) [13].

У випробуваннях ENGAGE AF-TIMI 48, як і в інших реєстраційних дослідженнях основних ПОАК, не включалися пацієнти з КлКр < 30 мл/хв. Однак і експертні спільноти, й регуляторні органи допускають застосування едоксабану в зниженій дозі в пацієнтів із КлКр 15-29 мл/хв. У пацієнтів зі збільшеним КлКр (> 95 мл/хв) згідно з даними аналізу *post hoc* відзначається тенденція до збільшення числа ІІ/СЕ на тлі прийому едоксабану 60/30 мг порівняно з варфарином [13]. Оскільки едоксабан на 50% виводиться нирками, посилення ниркової функції теоретично може призводити до підвищеної екскреції препарату та зниження його концентрації в плазмі. Отримані дані стали обґрунтуванням для настанов Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США

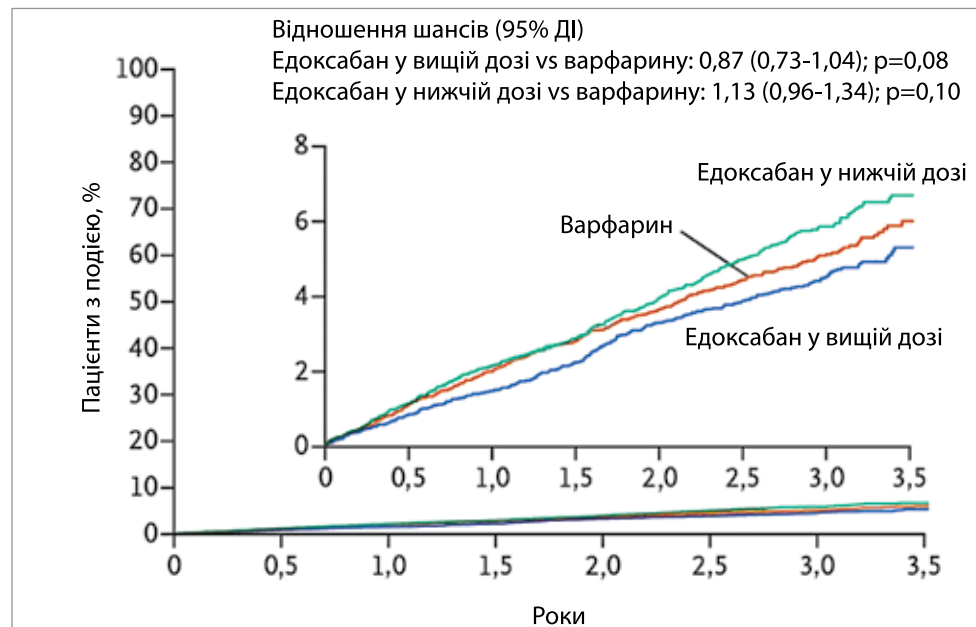


Рис. 1. Інсульт або системна емболія

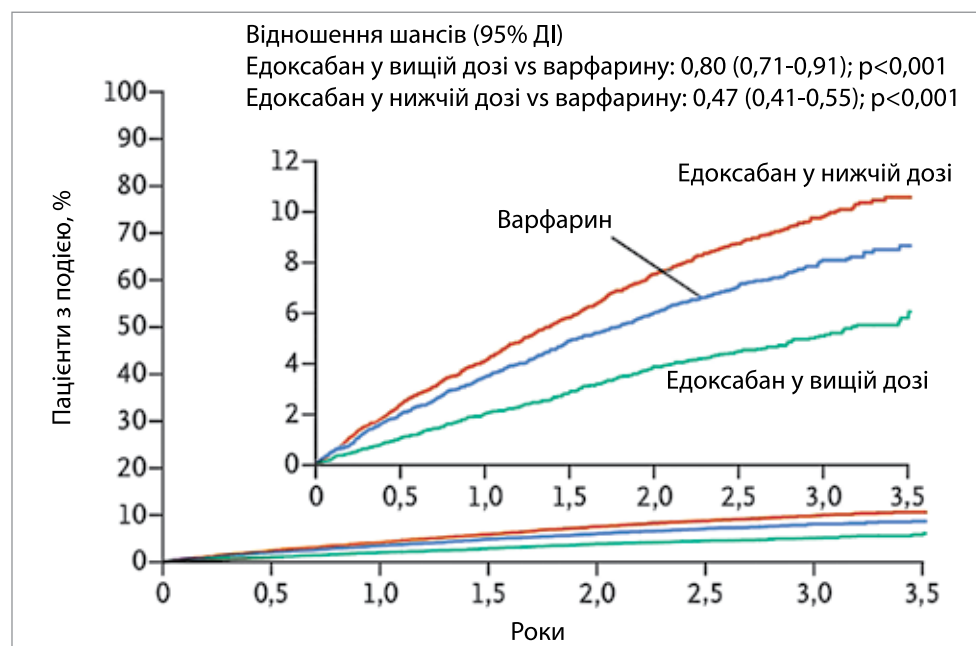


Рис. 2. Великі кровотечі

(FDA), згідно з якими прийом едоксабану не рекомендовано пацієнтам із ФП та КлКр > 50 мл/хв. На думку ж експертів ESC, отримані в аналізі *post hoc* результати не є такими, що обумовлюють подібні обмеження.

Відповідно до клінічної характеристики пацієнтів із ФП та моніторингового спостереження, близько 15% із них потребують чресшкірних коронарних втручань (ЧКВ) [14]. Однак поєднання антикоагулянтів із подвійною антитромбоцитарною терапією асоціюється з істотним збільшенням ризику геморагічних ускладнень. Водночас стратегія скасування ацетилсаліцилової кислоти та проведення подвійної антитромботичної терапії з ПОАК продемонструвала переваги щодо частоти виникнення кровотеч [15-17]. Ефективність і безпека едоксабану при подвійній антитромботичній терапії в пацієнтів із ФП та ЧКВ визначалася в дослідженні ENTRUST-AF PCI. Всього в дослідження було включено 1506 пацієнтів, порівнювалися дві тактики лікування: 1) едоксабан 60 мг/добу + інгібітор рецепторів P2Y₁₂; 2) варфарин + інгібітор P2Y₁₂ + ацетилсаліцилова кислота 100 мг (призначалася на розгляд лікаря на період від 1 до 12 міс, медіана потрібної терапії становила 66 днів) [18]. ЧКВ виконувалося в пацієнтів як зі стабільною ІХС, так і внаслідок гострого коронарного синдрому (52% випадків). У дослідженні ENTRUST-AF PCI 92% пацієнтів отримували клопидогрель, 8% – тикагрелор або

prasugrель. Рандомізація проводилася через 4-5 днів від моменту ЧКВ. Дозу едоксабану корегували за тими самими принципами, що й у дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48. Тривалість спостереження становила 12 міс. З огляду на результати ENTRUST-AF PCI, як і досліджень з іншими ПОАК (RE-DUAL PCI, PIONEER AF-PCI й AUGUSTUS [15-18]), експерти ESC рекомендували дотримуватися такої тактики: після ЧКВ пацієнти з гострим коронарним синдромом повинні отримувати терапію антикоагулянтам (перевагу віддають ПОАК) і клопидогрелем протягом 12 міс, після планового ЧКВ – протягом 6 міс.

Високий ризик тромбоемболічних ускладнень мають кардіоверсія та катетерна абляція, котрі застосовуються для усунення ФП. Тому клінічні дослідження, в яких порівнювали едоксабан і варфарин у цих клінічних ситуаціях, становлять великий інтерес. ENSURE-AF – найбільше дослідження, в якому проводилося клінічне порівняння ПОАК (едоксабан 60/30 мг) та еноксапарину/варфарину в пацієнтів, яким виконували кардіоверсію [19]. Включено 2199 пацієнтів (середній вік – 64 роки, середнє значення CHA₂DS₂-VASc – 2,6 бала). Кардіоверсія після чресстраховідної ехокардіографії (ЧстЕхоКГ) проведена в трохи більш як половини пацієнтів. ЧстЕхоКГ та кардіоверсія виконувалися протягом 3 діб від моменту рандомізації. У групі едоксабану пацієнт отримував препарат щонайменше за 2 год

до кардіоверсії. Тактика в групі варфарину/еноксапарину залежала від МНВ: за показника $> 2,0$ ініціація еноксапарину була не потрібна, виконувалася кардіоверсія; за показника $< 2,0$ одночасно з варфарином призначався еноксапарин, який скасовували при досягненні цільових значень МНВ. У пацієнтів другої страти ЧстЕхоКГ не проводили, кардіоверсію виконували через 3 тиж терапії едоксабаном або варфарином (МНВ протягом усіх 3 тиж мало перебувати в цільовому діапазоні). Після кардіоверсії пацієнти отримували антикоагулянт упродовж не менш як 4 тиж. Частота тромбоемболічних ускладнень була низькою в усіх групах (табл. 3).

У рамках дослідження ELIMINATE-AF оцінювалася безпека проведення катетерної абляції з приводу ФП без скасування едоксабану 60/30 мг (група порівняння – прийом варфарину без скасування) [20]. Дослідження було порівняно невеликим ($n = 632$). Абляція проводилася найбільше через 18 год після прийому останньої дози едоксабану, наступний прийом – не пізніше 6 год після завершення втручання. У групі варфарину абляція проводилася при значеннях останнього показника МНВ від 1,5 до 3,5.

Частота первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, ІІ/СЕ) за 3 міс післяопераційного спостереження була незначною (табл. 4).

Певна тенденція до більшого відсотка геморагічних ускладнень у групі едоксабану зумовлена вищою дозою гепарину, котра була використана перипроцедурально. Частота небажаних подій у разі прийому едоксабану зівставна з такою за прийому дабігатрану в дозі 150 мг двічі на добу в дослідженні RE-CIRCUIT (1,6%) й апіксабану 5 мг двічі на добу в дослідженні AFAHA (3,1%), тоді як частота ускладнень у групі варфарину була нижче очікуваної (для порівняння: в дослідженні RE-CIRCUIT вона становила 6,9%, в AFAHA – 4,4%) [21, 22].

Отже, едоксабан є однією з можливих опцій антикоагулянтної терапії пацієнтів, яким проводиться катетерна абляція з приводу ФП. У рекомендаціях ESC (2020) підкреслено, що це втручання має виконуватися без скасування ПОАК [1].

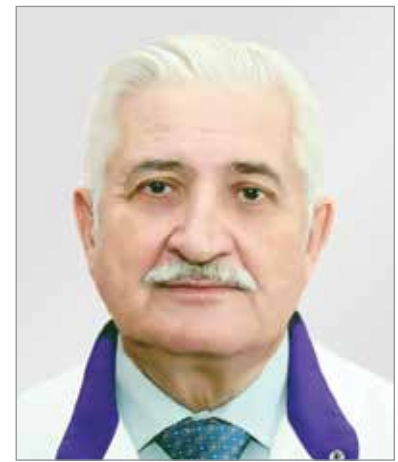
Підбиваючи підсумки щодо аналізу практичних аспектів застосування едоксабану в пацієнтів із неклапанною ФП, слід зазначити, що цей ПОАК має низку переваг, які зумовлюють його вибір для лікування певних категорій пацієнтів. Насамперед едоксабан демонструє оптимальний профіль безпеки в пацієнтів із хронічною хворобою нирок помірного ступеня тяжкості. У пацієнтів з ІХС прийом едоксабану асоціюється зі зниженням частоти інфарктів міокарда, а також інсультів та епізодів системної тромбоемболії порівняно з варфарином. Мала кількість фармакологічної взаємодії гарантує безпеку й ефективність його призначення поліморбідним пацієнтам, які отримують значну кількість лікарських препаратів.

На фармацевтичному ринку України едоксабан представлено препаратом Едоксакорд 60/30 мг виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Його біоеквівалентність препарату Lixiana німецького виробництва доведено в клінічному випробуванні в умовах одноразового перорального прийому здоровими добровольцями.

Список літератури знаходиться в редакції.

Синкопальні стани: диференційна діагностика й алгоритм надання допомоги

Одними з невідкладних станів, з якими інколи доводиться стикатися лікарю у своїй практичній діяльності, є синкопальні стани. Через невисоку їх поширеність лікарі часто мають недостатні знання і практичний досвід щодо діагностики та подальшого медичного супроводу таких пацієнтів. Разом із тим деякі синкопальні стани можуть становити загрозу для життя, тому потребують своєчасного проведення діагностичних і лікувальних заходів. Окрім того, травми, які стаються під час повторних епізодів зомління, можуть бути досить серйозними, особливо в осіб старшого віку.



О.І. Фролов

Про алгоритм диференційної діагностики та надання допомоги пацієнтам із синкопе розповів у рамках Української кардіологічної школи ім. академіка М.Д. Стражеска «Тактика та стратегія лікування серцево-судинних захворювань у сучасних умовах» старший науковий співробітник відділу порушень ритму ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Олександр Іванович Фролов.

Доповідач нагадав, що синкопальний стан (непритомність, синкопе) – це транзиторне зомління, зумовлене загальною мозковою гіперперфузією, котре характеризується раптовим початком, короткою тривалістю та спонтанним повним відновленням.

Патофізіологічною основою всіх форм синкопе є зниження системного артеріального тиску з відповідним зменшенням загального мозкового кровотоку. Як відомо, системний артеріальний тиск визначається серцевим викидом і загальним периферичним опором судин. Тому зменшення одного із цих компонентів або ж їх комбінація призводять до зомління, хоча часто наявна комбінація цих механізмів у різних співвідношеннях.

Низький загальний периферичний опір може бути зумовлений невідповідною рефлекторною активністю, спричиняючи вазодилатацію та брадикардію. Іншою причиною низького або невідповідного периферичного опору можуть бути функціональні чи структурні порушення в роботі вегетативної нервової системи (медикаментозно-індукована, первинна або вторинна вегетативна нервова недостатність – ВНН). У разі вегетативної недостатності нервової системи симпатичні вазомоторні провідні шляхи не здатні збільшити загальний периферичний опір у відповідь на зміну положення з горизонтального на вертикальне.

Основними причинами зниження серцевого викиду є брадикардія (як наслідок кардіоінгібіторного типу рефлекторного синкопе), серцево-судинні стани (аритмії, структурні захворювання серця), неадекватне венозне повернення через зменшення об'єму чи венозне депонування крові. Загалом розрізняють три основні групи механізмів виникнення синкопе: рефлекторний, вторинний до ортостатичної гіпотензії та кардіальний (рис.).

Слід пам'ятати, що існує низка інших патологічних станів, які помилково інтерпретують як синкопе. До них належать:

- 1) стани з частковою або повною втратою свідомості без розвитку церебральної гіперперфузії:
 - епілепсія;
 - метаболічні порушення, включаючи гіпоглікемію, гіпоксію, гіпервентиляцію з гіпокапнією;
 - інтоксикація;
 - вертебробазиллярна транзиторна ішемічна атака;
- 2) стани без порушення свідомості:
 - катаплексія;
 - дроп-атаки (синкопальний вертебральний синдром);
 - падіння;
 - функціональні (психогенні псевдосинкопе);
 - транзиторні ішемічні атаки каротидної природи.

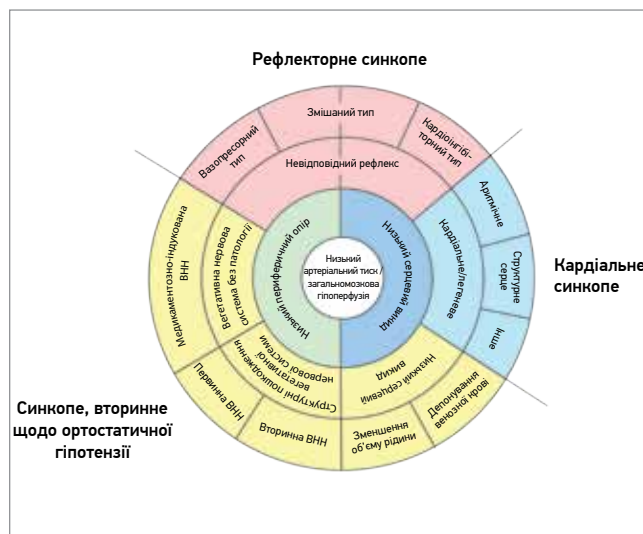


Рис. Патофізіологічна класифікація основних причин синкопе

Класифікація синкопальних станів

I. Рефлекторне нервово зумовлене синкопе

1. Вазовагальне синкопе:
 - спричинене емоційним дистресом: страх, біль, острах крові, медичних маніпуляцій та інструментарію;
 - спричинене ортостатичним стресом (тривале перебування у вертикальному положенні).
2. Ситуаційне синкопе, за якого тригерами є:
 - чхання, кашель;
 - стимуляція шлунково-кишкового тракту: ковтання, дефекація, вісцеральний біль;
 - сечовиділення (після сечовиділення);
 - стани після навантаження;
 - постпрандiальні чинники (після прийому їжі);
 - інші чинники (сміх, гра на духових інструментах, підйом вантажів).
3. Синдром каротидного синуса.
4. Атипові форми (без явних тригерів та/або з атиповими проявами).

II. Синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії

1. Первинні синдроми вегетативної недостатності: ізольована вегетативна недостатність, множинна системна атрофія, хвороба Паркінсона з вегетативною недостатністю, деменція з тильцями Леві.
2. Вторинні синдроми вегетативної недостатності: цукровий діабет, амілоїдоз, уремія, пошкодження спинного мозку.
3. Медикаментозно-індукована гіпотензія: алкоголь, діуретики, вазодилататори, фенотіазини, антидепресанти.
4. Дефіцит об'єму циркулювальної крові: кровотеча, діарея, блювання тощо.

III. Кардіогенні синкопе

1. Аритмогенні (первинна причина):
 - а) брадикардія:
 - дисфункція синусового вузла, в т. ч. синдром тахі-браді;
 - порушення атріовентрикулярної провідності;
 - дисфункція імплантованого водія ритму;
 - б) тахікардія:
 - суправентрикулярна;

- шлуночкова (ідіопатична, патологія функції іонних каналів, зумовлена структурним захворюванням серця);
- в) медикаментозно-індуковані браді- чи тахіаритмії.

2. Структурна патологія:

- а) кардіальна: клапанні вади серця, гострі коронарні синдроми, гіпертрофічна кардіоміопатія, внутрішньо-серцеві об'ємні утворення (міксома, пухлини та ін.), перикардит/тампонада, вроджені аномалії вільцевих артерій, дисфункція протезу клапана тощо;
- б) інші: легенева емболія, гостре розшарування аневризми аорти, легенева гіпертензія.

Діагностика синкопе

Діагностичний пошук у пацієнтів із транзиторними епізодами зомління має включати такі етапи:

- встановлення, чи точно пацієнт має напади синкопе;
- стратифікація ризику хворих;
- вибір діагностичних методів для визначення причини.

Інструментальні методи обстеження:

- 24-годинне амбулаторне моніторування (голтерівське);
- тилт-тест, якщо підозрюються вазовагальні синкопе;
- зовнішні рекордери, якщо напади виникають менш як 30 днів;
- імплантовані рекордери, якщо напади транзиторні чи рідкісні понад 30 днів;
- електрофізіологічні дослідження серця (за підозри чи наявності органічного захворювання серця);
- відеофіксація синкопальних станів.

Тилт-тест

Виконується з використанням стола для ортостатичних проб. Через 20-30 хв адаптації в горизонтальному положенні головний кінець стола підіймають і протягом 30-45 хв контролюють артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень (ЧСС). Якщо тест спричиняє непритомність або близький до неї стан, це свідчить про рефлексогенний характер непритомності.

Імплантовані рекордери

Встановлюються підшкірно. Інформація щодо серцевого ритму збирається за допомогою зовнішніх пристроїв запису протягом 14 міс. Діагноз синкопе, зумовленого порушеннями ритму серця, встановлюють за такими ознаками:

- персистентна синусова брадикардія <40, періодичні синоатріальні блокади чи пауза синусового вузла ≥3 с;
- атріовентрикулярна блокада 2 ступеня типу Mobitz 2 чи 3 ступеня;
- переміжна блокада правої чи лівої ніжки пучка Гіса;
- шлуночкова тахікардія (ШТ) чи суправентрикулярна тахікардія (СВТ) із великою частотою скорочень;
- нестійка поліморфна ШТ із подовженим або коротким інтервалом QT;
- несправність кардіостимулятора чи імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) із серцевими паузами.

Продовження на стор. 44.

Синкопальні стани: диференційна діагностика й алгоритм надання допомоги

Продовження. Початок на стор. 43.

Прогноз синкопе

Оцінка клінічного ризику має вирішальне значення для вибору тактики лікування пацієнтів з епізодами синкопе, у зв'язку з чим виокремлюють синкопальні стани високого ризику. Вони передбачають:

- появу дискомфорту в грудях, розлади дихання, абдомінальні чи головні болі;
- непритомність за фізичного навантаження чи в положенні на спині;
- раптові серцебиття, що слідують після непритомності;
- високий ризик тільки при органічних серцевих захворюваннях чи аномальних результатах електрокардіографічного (ЕКГ) дослідження;
- відсутність передвісників або дуже короткий період їх прояву (<10 с);
- сімейну історію незрозумілої раптової смерті в молодому віці;
- непритомність у положенні сидячи.

Підходи до лікування синкопе

Лікування синкопе, спричинених порушеннями ритму серця:

- імплантація пейсмейкера;
- встановлення ІКД;
- катетерна абляція;
- інші методи лікування синкопальних станів.

Катетерна абляція показана хворим із симптомами аритмії на ЕКГ, що корелюють із СВТ і ШТ за відсутності структурної патології серця (крім фібриляції передсердь – ФП) (клас I, рівень C). Може бути показана пацієнтам із синкопе при ФП із високою ЧСС (клас IIb, рівень C).

Медикаментозна протиаритмічна терапія включає лікарські засоби для контролю ЧСС, показана пацієнтам із синкопе при ФП з високою ЧСС (клас I, рівень C). Можна розглядати в пацієнтів із симптомами аритмії на ЕКГ, що корелюють із СВТ і ШТ, якщо катетерна абляція не проводилася чи була невдалою (клас IIa, рівень C).

ІКД показаний пацієнтам із документованою ШТ і структурним захворюванням серця (клас I, рівень B), а також у разі стійкої мономорфної ШТ, яка індукована під час електрофізіологічного дослідження в пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі (клас I, рівень B). ІКД можна розглядати в пацієнтів із задокументованою ШТ і спадковою кардіоміопатією та каналопатією (клас IIa, рівень B).

Рекомендації з діагностики та лікування синкопе, що виникають у пацієнтів із катехоламінергічними поліморфними ШТ (КПШТ)

- У пацієнтів із КПШТ і синкопе за підозри на аритмічну етіологію синкопе рекомендується обмеження фізичного навантаження (клас I).
- β-Блокатори без внутрішньої симпатоміметичної активності рекомендовані всім пацієнтам із КПШТ і стрес-індукованими синкопе (клас I).
- Флекаїнід може бути застосований у пацієнтів із КПШТ, у яких, незважаючи на терапію β-блокаторами, тривають синкопе, спричинені, ймовірно, шлуночковою аритмією (клас IIa).
- Встановлення ІКД може бути розглянуто в пацієнтів із синкопе, індукованим стресом або фізичним навантаженням, які продовжують виникати, незважаючи на використання оптимальної терапії або лівобічної симпатичної денервації серця (клас IIa).
- Верапаміл у поєднанні з β-блокаторами або як монотерапія може бути ефективним у пацієнтів із КПШТ, у яких триває синкопе або шлуночкова аритмія (клас IIb).

• Лівобічна симпатична денервація серця може бути рекомендована в пацієнтів із КПШТ і синкопе, що тривають, або симптоматичною шлуночковою аритмією, незважаючи на оптимальне лікування (клас IIb).

Рекомендації з діагностики та лікування синкопе, що виникають у пацієнтів із синдромом Бругада

- У пацієнтів з ЕКГ-ознаками синдрому Бругада та синкопе з підозрою на аритмічну етіологію може бути рекомендований ІКД (клас IIa).
- Інвазивне електрофізіологічне дослідження може бути розглянуто в пацієнтів з ЕКГ-ознаками синдрому Бругада та синкопе з підозрою на аритмічну етіологію (клас IIb).
- ІКД не рекомендується в пацієнтів з ЕКГ-ознаками синдрому Бругада та рефлексорними синкопе за відсутності інших чинників ризику (клас III).

Рекомендації з діагностики та лікування синкопе, що виникають у пацієнтів із синдромом подовженого QT (LQTS)

- У пацієнтів із LQTS і синкопе за підозри на аритмічну етіологію останньої рекомендується (в разі відсутності протипоказань) застосування β-блокаторів як препаратів першої лінії (клас I).
- Встановлення ІКД може бути рекомендовано при LQTS і синкопе за підозри на аритмічну етіологію останньої в пацієнтів, які отримують терапію β-блокаторами (клас IIa).
- У пацієнтів із LQTS і повторним синкопе, ймовірно, аритмогенного характеру за відсутності ефекту від терапії β-блокаторами чи в разі їх непереносимості може бути розглянута лівобічна симпатична денервація серця (клас IIa).

Підготувала **Наталія Олександрук**

Основні науково-практичні напрями

- Питання своєчасної діагностики ревматоїдного та псоріатичного артриту
- Імплементация оновлених рекомендацій при спондилоартритах
- Питання ефективності та безпеки інноваційної терапії запальних артропатій
- Останні досягнення в менеджменті системного червоного вовчаку
- Підходи до діагностики та раціональної терапії системних васкулітів
- Досягнення в лікуванні системної склеродермії та запальних міопатій
- Остеоартроз як мультидисциплінарна проблема
- Актуальні питання системного остеопорозу
- Інфекційна безпека й питання вакцинації при ревматичних хворобах в еру COVID-19.
- Раціональні підходи до призначення та безпеки використання НПЗП, кортикостероїдів, препаратів базисної терапії
- Усвідомлений підхід до використання біосимілярів
- Ювенільні ревматичні захворювання: погляд на проблему
- Сучасний погляд на менеджмент хронічного болю
- Останні досягнення в методах візуалізації в ревматології
- Важливість мультидисциплінарного підходу в менеджменті ревматичних хвороб

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

НОВИНИ МОЗ



Біопротези серцевого аортального клапана для транскатетерної імплантації будуть закуповуватися державою

Відтепер біопротези серцевого аортального клапана для транскатетерної імплантації закуповуватиме держава. Такі зміни до переліку централізованих закупівель лікарських засобів і медвиробів ухвалив Кабінет Міністрів України.

«Серцево-судинні хвороби – це основна причина смерті українців в останні роки. І вочевидь, війна спровокує ще більшу кількість таких захворювань. Тому вважаємо за необхідне розширити перелік централізованих закупівель лікарських засобів і медичних виробів та включити до нього протези серцевих клапанів, які використовуються для транскатетерної імплантації пацієнтам. Зазвичай це люди похилого віку, які не могли зробити операцію до цього», – коментує міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.

Біопротези серцевого аортального клапана для транскатетерної імплантації необхідні для пацієнтів зі стенозом аортального клапана, яких не можна лікувати хірургічно або які перебувають у групі високого хірургічного ризику через наявність супутньої патології. Транскатетерна імплантація клапана виконується без великих хірургічних розрізів на працюючому серці, що значно пришвидшує період реабілітації та одужання людини.

Втручання зі встановлення катетера потребують особливих компетенцій від спеціалістів, які її виконують. В Україні вже працює команда лікарів, сертифікованих для проведення таких операцій. Світова практика свідчить про велику незабезпечену потребу в таких операціях, а отже, їхня кількість суттєво збільшуватиметься.

Наразі біопротези серцевого аортального клапана для транскатетерної імплантації поставляють близько 10 виробників, у тому числі й вітчизняний, але їхня вартість залишається високою, тому заклади охорони здоров'я закуповують ці медичні вироби поштучно. Централізована закупівля за рахунок збору потреби та ефекту масштабу дозволить суттєво знизити ціну та розширити доступ пацієнтів до транскатетерної імплантації.

Додатково ухвалена постанова доповнює перелік підрозділом «Придбання для закладів охорони здоров'я медичних виробів для забезпечення лабораторного супроводу надання медичної допомоги методом трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів».

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

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Тривога під час війни та її наслідки

Повномасштабна війна, яка триває уже понад пів року, є величезним випробуванням для українського народу. Вона так чи інакше вплинула на психологічний стан кожної людини, в т. ч. навіть на тих наших земляків, котрі виїхали за межі України. Під час масштабних бойових дій тривогу та стрес переживають усі члени суспільства незалежно від того, чи вони є безпосередніми свідками цих подій, чи дізнаються про звірства армії агресора із засобів масової інформації. Звісно, що найбільше страждають мешканці східних і південних регіонів України, в яких часто рівень тривоги та стресу «зашкалює». У міру віддалення від гарячих точок їхня вираженість дещо зменшується. Біженці та внутрішньо переміщені особи також мають чимало проблем, адже змушені залишати звичне життя й адаптуватися на новому місці, долаючи мовно-культурний бар'єр і додатково відчуваючи свою провину щодо тих, хто залишився в країні та протистоїть військовій агресії. Перелічені фактори є передумовою формування широкого спектра тривожних порушень, котрі суттєво ускладнюють і без того нелегке життя наших громадян.

Біологічна роль тривоги

Загалом тривога належить до найважливіших сигнальних систем організму людини; її мета – мобілізація ресурсів організму й адаптація до функціонування в екстремальних умовах. Утім, хронічна тривога втрачає своє позитивне сигнальне значення та порушує нормальне функціонування організму («патологічна» тривога). Вона втрачає зв'язок із реальною загрозою і проявляється тривалим безпричинним неспокоєм. На відміну від фізіологічної патологічна тривога зумовлює виснаження, а не посилення адаптаційних можливостей організму.

Небезпека патологічної тривоги

Патологічна тривога – один із найчастіших і найпоширеніших розладів психіки, що не лише суттєво порушує життєдіяльність людини, а й чинить негативний вплив на перебіг соматичної патології. Сьогодні тривожні розлади розглядають як незалежний фактор ризику розвитку, несприятливого перебігу й наслідків серцево-судинних захворювань, а також смертності [1, 2]. Також відомо, що тривале персистування тривожної симптоматики істотно підвищує ризик суїциду [4].

Стрес і тривога в умовах війни є більш провокативними для здоров'я людини, ніж у мирний час. Цьому сприяють такі фактори: суттєві й різкі життєві зміни, руйнування життєвих планів; втрата близьких і знайомих; тягар особистої відповідальності за майбутнє своєї родини, складна фінансова ситуація; щоденні новини про обстріли мирного населення, катування та вбивства; параноїальні відчуття небезпеки у відносно спокійних місцях.

Звісно, що в разі таких обставин поширеність патологічної тривоги та тривожних розладів суттєво зросла. Варто зазначити, що чоловіки часто справляються з тривогою значно гірше за жінок. Дослідження Canadian Community Health Survey – Mental Health (2012) показало, що в результаті самогубств на тлі генералізованих тривожних розладів помирає у 4 рази більше чоловіків. Також чоловіки частіше починають зловживати алкоголем.

Отже, дуже важливо своєчасно виявляти тривожні розлади та проводити їхню адекватну корекцію.

Диференційна діагностика тривоги

Спостерігаючи пацієнта з ознаками тривожності, будь-який лікар повинен спочатку визначити, з якою тривогою він має справу: фізіологічною чи патологічною.

Характерною ознакою фізіологічної тривоги є ситуаційна зумовленість, тобто вона

не з'являється поза стресовими ситуаціями, її інтенсивність відповідає інтенсивності стресової події, вона не погіршує, а поліпшує діяльність людини і має тимчасовий характер. Тобто нормальна тривога завжди є тимчасовою ситуаційною реакцією організму на повсякденні стресові події.

Тільки в тих випадках, коли тривога не відповідає життєвій ситуації, що її спричинила (ні за силою, ні за тривалістю), або ж коли вона з'являється поза стресовими ситуаціями й порушує повсякденне життя, лікарю слід подумати про патологічну тривогу [5].

Часто пацієнти з патологічною тривогою звертаються до лікаря з соматичними та вегетативними проявами, які зачіпають практично всі органи й системи: серцево-судинну (порушення серцевого ритму, біль у грудній клітці, коливання артеріального тиску); дихальну (задишка чи відчуття задухи); нервову (запаморочення, головний біль, тремор, м'язові посмикування, парестезії, пітливість, припливи жару або відчуття холоду); шлунково-кишковий тракт (порушення апетиту, сухість у роті, відчуття «грудки в горлі», диспепсія, діарея чи закрепи, метеоризм, біль у животі); сечостатево (почастішання сечовипускання, зниження лібідо, імпотенція).

Соматизація тривоги частіше проявляється у вигляді декількох симптомів, серед яких болі різної локалізації, запаморочення, загальна слабкість, нудота, поліневрологічні симптоми [5, 6].

Сучасна терапія тривожних розладів передбачає застосування двох типів препаратів – протитривожних (анксіолітики) й антидепресантів із протитривожним (анксіолітичним) ефектом.

З огляду на різноманітність ринку анксіолітиків необхідно перерахувати основні вимоги до препаратів цього класу. Ідеальний анксіолітик має усунути тривогу будь-якої етіології у будь-якій ситуації, не спричиняючи при цьому седації, синдрому відміни, фізичної чи психологічної залежності, психомоторних та когнітивних розладів. Окрім того, препарат повинен мати високий терапевтичний індекс, що визначає безпеку при передозуванні, та мінімальну поведінкову токсичність, під якою слід розуміти ступінь порушення повсякденної життєдіяльності хворого під впливом побічних ефектів терапії.

Традиційно для лікування тривожних розладів широко застосовуються препарати бензодіазепінового ряду, які характеризуються швидким розвитком ефекту. Однак тривалий прийом препаратів цієї групи майже завжди обмежується їхніми недоліками – властивістю спричиняти психомоторні та когнітивні порушення, звикання, провокувати депресію, а також необхідністю частого прийому таблеток і наявністю вираженого синдрому відміни. Як альтернатива бензодіазепіновим

похідним дедалі більшої популярності набуває буспірон. Цей препарат є серотонінергічним анксіолітиком, який поєднує у собі протитривожну й антидепресивну дію.

Буспірон – це анксіолітик, який ні за хімічною будовою, ні за механізмами дії не має відношення до жодного з інших відомих класів анксіолітиків (ні до барбітуратів, ні до бензодіазепінів, ні до карбаматів, ні до похідних дифенілметану). За хімічною будовою він належить до похідних азапірону.

Загальною властивістю всіх азапіронів є їхня висока спорідненість із серотоніновими 5-HT_{1A}-рецепторами, розташованими на поверхні серотонінергічних нейронів. Різні азапірони застосовуються в клінічній практиці як анксіолітики та антидепресанти, наприклад буспірон, або як атипівні антипсихотики (пероспірон) [7].

Фармакодинаміка та механізм дії буспірону

Буспірон є високоафінним агоністом 5-HT_{1A}-рецепторів [8]. Його афінність до цих рецепторів набагато вища, ніж до будь-яких інших підтипів рецепторів, за винятком D₃- та D₄-дофамінових рецепторів, до котрих він також має високу афінність. Вважається, що основні клінічні ефекти буспірону реалізуються саме через його взаємодію з 5-HT_{1A}-серотоніновими рецепторами мозку [9]. Певну роль буспірону в реалізації антидепресивних, анксіолітичних, просоціальних ефектів препарату пов'язують зі стимуляцією 5-HT_{1A}-рецепторів гіпоталамуса, а також гіпофіза, що спричиняє підвищення секреції окситоцину [10]. Антидепресивний, анксіолітичний й анальгетичний ефекти буспірону можуть бути опосередковані стимуляцією 5-HT_{1A}-рецепторів гіпоталамуса і гіпофіза, посиленням секреції β-ендорфіну [11].

Слід зазначити, що буспірон по-різному впливає на пресинаптичні та постсинаптичні 5-HT_{1A}-рецептори. Для пресинаптичних 5-HT_{1A}-рецепторів, які гальмують подальше виділення серотоніну в синапс, буспірон є майже повним агоністом. Його внутрішня агоністична активність майже повністю відповідає активності їхнього ендогенного ліганду – серотоніну. Для постсинаптичних 5-HT_{1A}-рецепторів буспірон є парціальним (частковим) агоністом, стимулюючи їх менш ефективно. Внутрішня агоністична активність буспірону щодо цих рецепторів становить ≈30% від активності серотоніну [12].

Потужна агоністична стимуляція буспіроном пресинаптичних авторегуляторних 5-HT_{1A}-рецепторів за механізмом негативного зворотного зв'язку зумовлює гальмування подальшого виділення серотоніну в синапс. Це супроводжується й початковим ослабленням

серотонінергічної нейротрансмісії [13, 14]. Однак за тривалого впливу буспірону пресинаптичні 5-HT_{1A}-рецептори десенситизуються, їхня патологічно підвищена чутливість, яка спостерігається за депресії та тривожних станів, починає знижуватися.

Внаслідок десенситизації пресинаптичних 5-HT_{1A}-рецепторів порушена в разі депресії, тривожних станів серотонінергічна нейротрансмісія нормалізується. Саме з механізмом поступової десенситизації пресинаптичних авторегуляторних 5-HT_{1A}-рецепторів пов'язують відтермінований розвиток (через 2-4 тиж) початкових проявів антидепресивного й анксіолітичного ефектів буспірону [15, 16].

Що стосується постсинаптичних серотонінових 5-HT_{1A}-рецепторів, через які реалізуються багато основних фізіологічних ефектів серотоніну, кінцевий результат впливу на них буспірону (як і будь-якого парціального агоніста) залежить від вихідного стану серотонінергічної нейротрансмісії. При початково високій концентрації серотоніну та патологічно посиленій серотонінергічній нейротрансмісії (наприклад, у разі тривожних розладів) буспірон, що є слабшим парціальним агоністом порівняно із серотоніном, діє як його антагоніст. Водночас відбувається послаблення патологічно посиленої серотонінергічної нейротрансмісії. В комплексі з пресинаптичною дією це сприяє реалізації анксіолітичного ефекту буспірону, а також дозволяє корегувати побічні ефекти застосування серотонінергічних антидепресантів.

За низької концентрації серотоніну в синапсах (наприклад, при депресивних станах) буспірон, що є парціальним агоністом постсинаптичних 5-HT_{1A}-рецепторів, діє саме як агоніст. Це супроводжується посиленням патологічно ослабленої серотонінергічної нейротрансмісії, забезпечуючи антидепресивний ефект буспірону [15, 16].

Отже, буспірон здатен здійснювати нормалізуючий вплив на серотонінергічну нейротрансмісію залежно від її вихідного стану. На відміну від бензодіазепінів буспірон не діє на бензодіазепін-ГАМК-хлорид-іонофорний рецепторний комплекс і не впливає на зв'язування ГАМК. На відміну від бензодіазепінів буспірон не проявляє міорелаксантних або протисудомних властивостей, не спричиняє розвитку залежності, не зумовлює розвитку синдрому відміни після припинення прийому.

Буспірон також чинить помірну 5-HT₆- та 5-HT₇-блокуючу дію [17-19]. Водночас поєднання таких рецепторних властивостей може робити свій внесок в антидепресивну, анксіолітичну й прокогнітивну активність буспірону [20]. Буспірон не має самостійної клінічної цінності як антидепресант, але підвищує ефективність терапії препаратами класу селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) у випадках резистентних депресій як психотичного, так і невротичного генезу. Приєднання буспірону до стандартних схем терапії СИЗС сприяє суттєвому зниженню ризику розвитку сексуальної дисфункції [21].

Всі інші рецепторні властивості буспірону такі мізерні, що не мають клінічного значення. Зокрема, буспірон практично не зв'язується з М-холінергічними рецепторами, що зумовлює відсутність у нього седативного ефекту, антихолінергічних побічних ефектів, негативного впливу на когнітивні функції. Буспірон також не зв'язується із рецепторами γ-аміномасляної кислоти, зокрема з їхнім бензодіазепіновим або барбітуровим доменом. Це зумовлює відсутність

у буспірону здатності спричиняти седацию, міорелаксацию, порушення пам'яті та когнітивних функцій, властиві бензодіазепінам та барбітуратам, а також відсутність у нього ризику звикання й залежності [22].

На відміну від гідроксизину буспірон не має М-холінолітичних і H₁-гістаміноблокувальних властивостей, тому він зазвичай не зумовлює сухості в роті, парезу акомодатції очей, закрепів та інших антихолінергічних побічних ефектів [23].

В експериментальних дослідженнях на тваринах було встановлено, що буспірон у дуже високих концентраціях (у клінічній практиці не застосовуються) чинить антидофамінергічну дію. Це проявляється зниженням рухової активності, спонтанності та ініціативи в експериментальних тварин. Однак навіть у високих дозах буспірон не спричиняв в експериментальних тварин властивої антипсихотикам каталепсії. Це свідчить про низький ризик розвитку екстрапірамідного синдрому при застосуванні буспірону [15, 16].

Фармакокінетика буспірону

Після перорального прийому буспірону в дозі 20 мг препарат швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Середня пікова концентрація у плазмі після прийому 20 мг препарату внутрішньо становить ≈2,5 мкг/л, а час досягнення піку коливається в межах від 0,9 до 1,5 год (в середньому трохи <1 год) [15, 16]. Буспірон має низьку абсолютну біодоступність, оскільки піддається інтенсивному печінковому метаболізму при першому проходженні через печінку. Біодоступність буспірону при пероральному прийомі становить ≈3,9-4% від уведеної дози. У плазмі крові буспірон знаходиться здебільшого у зв'язаному з білками стані (86%) [15, 16].

Буспірон інтенсивно метаболізується в печінці (переважно за участю ізоферменту, цитохрому CYP450 3A4), в результаті чого утворюється низка гідроксильованих метаболітів [24]. Одним з основних метаболітів буспірону є 6-гідрокси-буспірон, рівень якого у плазмі у ≈40 разів перевищує рівень самого буспірону. Важливо зазначити, що 6-гідрокси-буспірон є високоафінним парціальним агоністом 5-HT_{1A}-рецепторів (K_i=25 nM), який можна порівняти з афінітетом до 5-HT_{1A}-рецепторів самого буспірону: K_i=20 nM. Показано, що 6-гідрокси-буспірон займає більшу частку 5-HT_{1A}-рецепторів (ніж сам буспірон) при введенні буспірону в організм і, найімовірніше, відіграє основну роль реалізації терапевтичного ефекту буспірону [25, 26].

Середній період напіввиведення буспірону після одноразового введення коливається від 2 до 3 год (у середньому – 2,5 год) [15, 16]. Однак при багаторазовому повторному використанні буспірону період його напіввиведення дещо подовжується; його кінцевий (термінальний) період напіввиведення в разі постійного прийому, за даними різних дослідників, коливається від 2 до 11 год [25].

Відносно нетривалий період напіввиведення буспірону зумовлює необхідність прийому препарату 2-3 р/добу. Буспірон виводиться переважно із сечею у вигляді метаболітів (від 29 до 63% прийнятої дози у перші 24 год) і з фекаліями (від 18 до 38% прийнятої дози в перші 24 год) [26]. У пацієнтів із печінковою недостатністю період напіввиведення буспірону подовжується вдвічі та більше порівняно зі здоровими особами, тоді як площа під кривою «концентрація – час» буспірону збільшується в 13 разів. У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну від 10 до 70 мл/хв при площі поверхні тіла 1,73 м²) крива «концентрація – час» буспірону підвищується в 4 рази порівняно зі здоровими людьми (кліренс креатиніну >80 мл/хв) [27].

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Одночасне введення буспірону з такими сильними інгібіторами цитохрому CYP450 3A4, як верапаміл, дилтіазем, еритроміцин, ітраконазол, спричиняє суттєве підвищення концентрації буспірону в плазмі. Менш сильні інгібітори CYP450 3A4, як-от циметидин, алпразолам, мають менший вплив на концентрацію буспірону в плазмі крові [27].

Одночасне застосування буспірону із серотонінергічними антидепресантами (СИЗС, СИЗС та норадреналіну, кломіпрамін), триптанами, що застосовуються для лікування мігрені, й іншими серотонінергічними препаратами чи препаратами з побічною серотонінергічною активністю (наприклад, трамадол) здатне зумовити підвищення ризику серотонінового синдрому. Така комбінація не протипоказана та часто застосовується у клінічній практиці, але потребує уважного спостереження за хворим для своєчасного виявлення перших ознак розвитку серотонінового синдрому.

Результати досліджень продемонстрували, що буспірон не порушує здатності керувати автомобілем або працювати з небезпечними механізмами, не має клінічно значущої взаємодії з алкоголем та не посилює седативний ефект останнього. Втім, у період лікування буспіроном рекомендується утримуватися від вживання алкоголю [27].

Особливості клінічного застосування буспірону

Щоб уникнути розвитку побічних ефектів, рекомендується розпочати прийом буспірону з малих доз: по 5 мг 2-3 р/добу (10-15 мг/добу). Надалі доза буспірону поступово збільшується до терапевтичної, що становить зазвичай 20-30 мг/добу (по 10 мг 2-3 р/добу). При недостатній ефективності чи повній відсутності ефекту від цієї дози через 4-6-8 тиж, необхідних для оцінки її ефекту, доза буспірону може бути поступово збільшена до максимальної добової – 60 мг/добу (20 мг 3 р/добу чи 30 мг 2 р/добу) [28].

Короткий період напіввиведення буспірону, лінійність його фармакокінетики у всьому діапазоні терапевтичних доз, а також хороша його переносимість та мала кількість побічних ефектів дозволяють за потреби нарощувати його добові дози достатньо швидко. Рекомендується додавати по 5 мг/добу кожні 2-3 дні. Тривалість терапії може становити до 4 міс, при цьому клінічний ефект зберігається протягом 2-3 міс після відміни препарату.

До важливих переваг буспірону перед іншими анксиолітиками слід віднести його високу безпеку (зокрема, низький ризик тяжкого передозування), хорошу переносимість, незначну кількість побічних ефектів, відсутність розвитку залежності та синдрому відміни при різкому припиненні його прийому. Крім того, буспірон не має ейфоризувальної дії, не спричиняє седатії, не впливає на поведінку та повсякденну активність пацієнтів, не зумовлює порушення сексуальної функції [29].

Доказова база ефективності буспірону за різної психічної патології

Найбільший досвід застосування буспірону накопичено при **генералізованому тривожному розладі**. Докази ефективності буспірону в терапії генералізованого тривожного розладу підтверджуються результатами 10 подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень. Буспірон

продемонстрував високу ефективність у дозах 30 та 45 мг/добу. В одному з досліджень навіть у дозуванні 15 мг/добу його ефект значно перевищував плацебо та препарат порівняння. Анксиолітичний ефект буспірону, його вплив на психічний, соматичний, вегетативні компоненти тривоги були чітко підтверджені в роботах К. Rickels і співавт. та М. Strand і співавт. За результатами зазначених досліджень зроблено висновок, що буспірон ефективний у терапії генералізованого тривожного розладу та має виражену анксиолітичну дію, що характеризується редукцією як психічного, так і соматичного (зокрема, вегетативного) компонента тривоги без розвитку толерантності.

Слід зазначити, що через свій механізм дії буспірон є значно ефективним у випадках поєднання генералізованого тривожного розладу з депресією, особливо із симптомами норадренергічної та/або дофамінергічної недостатності, як-от пригніченість, апатія та ангедонія (Campbell C. Burton і співавт., 2011) [30].

За даними низки відкритих досліджень, буспірон ефективний також у терапії **посттравматичного стресового розладу** як у монотерапії, так і в комбінації з антидепресантами [30-33]. При застосуванні буспірону в пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом спостерігалось зменшення не лише тривожності, а й таких симптомів посттравматичного стресового розладу, як панічні атаки, безсоння, жахиття, порушення фазової структури сну, «флешбеки» (болючі психотравмувальні спогади). Водночас поліпшувалися настрої хворих, їхній рівень енергії, повсякденної активності, зменшувалася вираженість депресивної симптоматики [34-36]. Зокрема, у відкритому дослідженні продемонстровано, що буспірон ефективний у терапії

посттравматичного стресового розладу в американських військових, які постраждали внаслідок бойових дій в Іраку [37].

Буспірон також чинить **антиагресивну** дію, що проявляється за ажитатії, дратівливості й агресивних дій на тлі найрізноманітніших психічних захворювань (деменція, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, розлади аутистичного спектра, черепно-мозкова травма тощо) [38]. Ефективність буспірону в дозах 15-60 мг/добу спостерігалася щодо вербальної (60%) та фізичної (90%) агресії [39-42].

Дані щодо впливу буспірону на **когнітивні функції** є суперечливими. В деяких дослідженнях показано помірну позитивну дію буспірону на когнітивні функції, в інших випробуваннях явного ефекту не відзначалося. В будь-якому разі на відміну від бензодіазепінів і седативних засобів буспірон не чинить негативного впливу на когнітивні функції, що вигідно відрізняє його від інших засобів, які застосовуються для корекції тривожних розладів [43].

ВИСНОВКИ

Буспірон – високоефективний анксиолітик за широкого спектра тривожних розладів. Найпереконливіші дані високої ефективності буспірону отримано при генералізованому тривожному розладі. Крім того, буспірон може з успіхом використовуватися як анксиолітик і при інших тривожних розладах, зокрема в разі панічного тривожного розладу, посттравматичного стресового розладу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував В'ячеслав Килимчук



СПІТОМІН®

життя без тривоги

буспірон



Зменшення симптомів тривоги



Додаткова антидепресивна дія



Відсутність залежності¹





¹Інструкція з медичного застосування.

Показання. Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній нерішук, стан напруження. **Фармакотерапевтична група.** Анксиолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм анксиолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для анксиолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дозу визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначають по 5 мг буспірону (гідроклориду 2-3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20-30 мг буспірону, розподілені на кілька окремих доз. Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Фрагментація не можна застосовувати без контролю тривалого часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Тяжкі захворювання печінки, тяжка

ниркова недостатність, епілесія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Замороження, безсоння, головний біль, підвищена втомированість. Відпускається за рецептом лікаря. **РД.** № ІА/5603/01/01, № ІА/5603/01/02. **Виробник:** ЗАТ «Фармацевтичний завод Егіс», Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Здоров'я України

47

Інновації в лікуванні посттравматичного стресового розладу



Дж. Араш

Під час або після травматичної події людина відчуває страх. Дихання та серцебиття пришвидшуються, кровообіг до органів збільшується, м'язи напружуються – в такий спосіб організм готується до небезпеки. Із припиненням дії стресового чинника ці відчуття зникають, однак за певних обставин відчуття страху триває протягом тривалого періоду після стресової події. Цей стан називають посттравматичним стресовим розладом (ПТСР), і в умовах воєнного стану він набуває надзвичайного поширення як серед цивільного населення, так і серед військових. Для збереження психічного здоров'я населення лікарю важливо розуміти принципи розвитку та методи впливу при лікуванні цього розладу. Про вплив психологічної травми на функції мозку й особливості терапевтичної стратегії за цієї патології розповідає Джаванбахт Араш, психіатр, нейрофізіолог, ад'юнкт-професор психіатрії Університету Вейна (м. Детройт, США), директор Клініки досліджень стресу, травми та тривоги.

Згідно з даними статистики, близько 10% населення планети (з них 6,3% – жінки та 3,7% – чоловіки) мають симптоми ПТСР. Для порівняння: на шизофренію страждає майже 1% населення світу. Значна поширеність ПТСР реєструється серед представників таких професій, як військові, пожежники, співробітники правоохоронних органів, лікарі, котрі у своїй професійній діяльності постійно стикаються зі стресовими та травматичними подіями. Разом із тим до групи ризику виникнення ПТСР входять внутрішньо переміщені особи (ВПО) та люди, які зазнали тортур, свідки воєнних дій, убивств або інших видів насильства.

В Україні наразі недостатньо актуальних досліджень про поширеність ПТСР. Однак дослідження 2016 року за участю 2203 ВПО з Донецької та Луганської областей виявило, що 27,4% учасників (31,1% жінок і 19,6% чоловіків із загальної кількості) страждали на ПТСР, що робить вивчення цього розладу особливо актуальним у сучасних українських реаліях.

Основними типами психічної травми, які спричиняють розвиток ПТСР, є:

- тортури (53,8% випадків);
- зґвалтування (49%);
- тяжке побиття (31,9%);
- інші типи сексуального насильства (23,7%);
- серйозний інцидент або травма (16,8%);
- вогнепальне або ножове поранення (15,4%);
- раптова смерть близького друга чи родича (7,3%);
- свідок вбивства чи завдання тяжких побоїв (7,3%);
- природна катастрофа (3,8%).

Потрібно розуміти, що, зважаючи на нечасте звернення пацієнтів із легкими субпороговими симптомами та поширені в суспільстві стереотипи щодо неефективності психологічної допомоги, далеко не всі випадки ПТСР потрапляють до статистичних зведень. Тому реальна поширеність розладу може бути набагато більшою, на що варто звертати увагу під час консультації пацієнтів, особливо в умовах воєнного стану.

Чому діагностика ПТСР утруднюється навіть при зверненні до лікаря?

По-перше, найчастіше пацієнти приходять із приводу інших патологій, тому фокус уваги лікаря спрямовано на інші, можливо, серйозніші захворювання, але інколи саме ПТСР може зашкодити ефективному лікуванню через знижений комплаєнс пацієнта та лікаря. По-друге, ПТСР може виникнути в пацієнта задовго до звернення до терапевта, через що сам хворий не надаватиме значення стресовій події, яка начебто давно пережита. При цьому симптоми основного захворювання можуть являти собою соматизацію ПТСР, на що варто звертати увагу лікарю при збиранні анамнезу.

На сучасному етапі діагностика ПТСР здійснюється за критеріями Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів Американської психіатричної асоціації (DSM-V), які включають такі 5 пунктів:

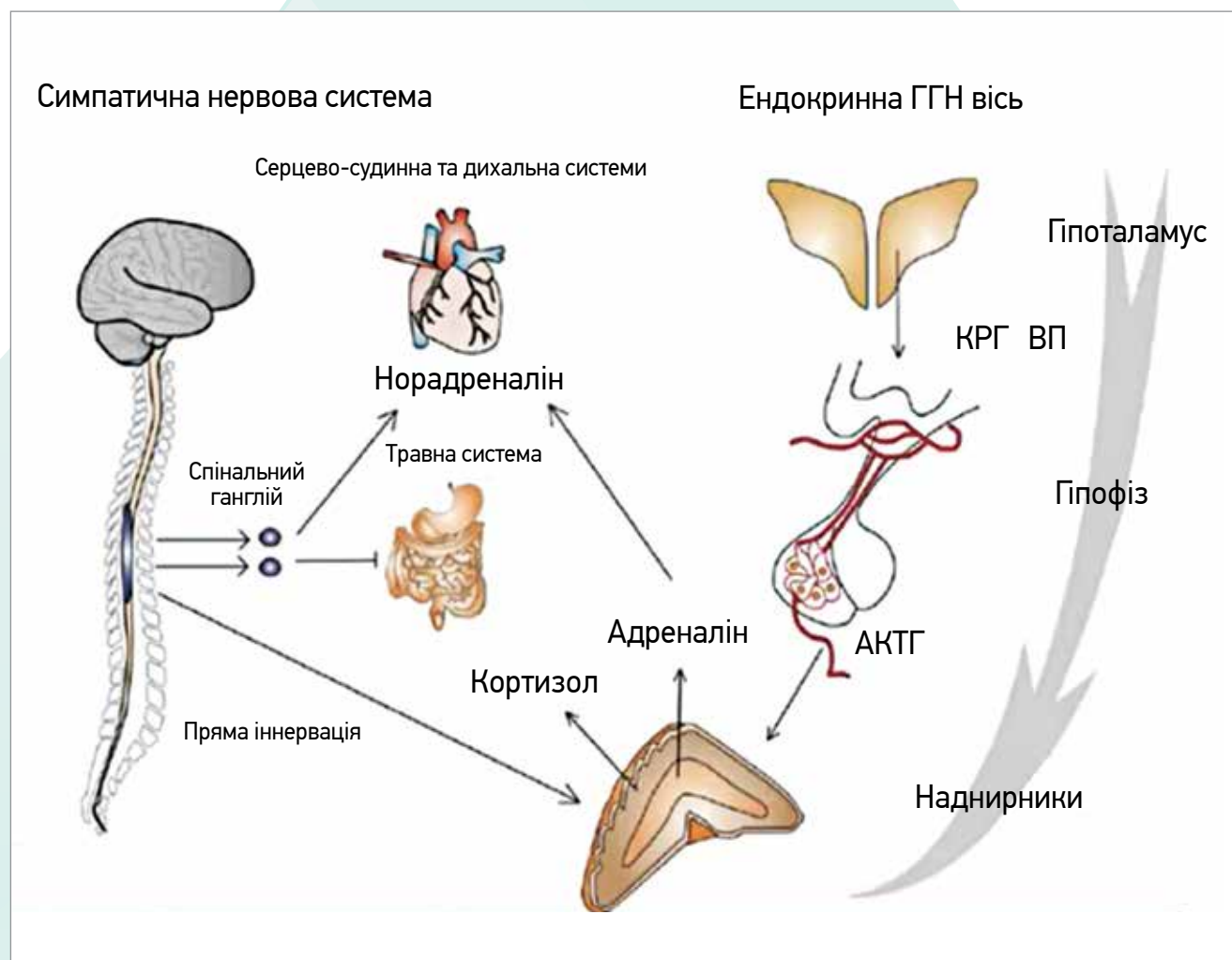


Рис. Зміни в організмі людини при розвитку ПТСР

Примітки: ендокринна ГГН вісь – ендокринна гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь; КРГ – кортикотропін-рилізінг-гормон; АКТГ – адренокортикотропний гормон; ВП – вазопресин.

Критерій А. Наявність в анамнезі психічної травми, коли життя людини або її близького друга чи родича прямо (воєнні дії, природна чи техногенна катастрофа) чи опосередковано (свідок вбивства, надзвичайної ситуації тощо) піддавалося небезпеці.

Критерій В. Симптоми вторгнення (негативні спогади, асоціації з психічною травмою, нічні жахи).

Критерій С. Симптоми уникнення: бажання хворого абстрагуватися від будь-яких зовнішніх (новини, чутки, місця, де сталася травматична подія) чи внутрішніх (спогади, небажання спати через нічні жахи) нагадувань про причину травми.

Критерій Д. Наявність негативного, депресивного настрою, апатичні зміни в поведінці.

Критерій Е. Гіперзбудження: генералізація поведінкових реакцій на незначний стресовий чинник за типом «бий або біжи».

Які зміни відбуваються в мозку при розвитку ПТСР?

Загалом унаслідок неадекватної реакції на стресову подію в мозку розвиваються генералізація страху

(наприклад, гучний звук при закриванні дверей або вибухи під час салюту можуть спричинити панічну атаку через негативні спогади й асоціації з вибухами) та втрата контексту щодо сприйняття стресового чинника (проїзд військової техніки на параді викликає такі самі негативні відчуття, як і під час воєнних дій).

Одна з головних мозкових структур, яка відповідає за виникнення страху, – мигдалина. У разі дії стресового чинника вона надсилає імпульси в ділянку гіпокампа (центр короткострокової пам'яті), острівця (один із центрів, які відповідають за виникнення емоцій) і префронтальної кори (центр когнітивних функцій). Остання, аналізуючи отриману інформацію, передає сигнали в розташовані нижче структури, зокрема в гіпоталамус, який завдяки гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій осі спричиняє відповідь організму на стресовий чинник, збільшуючи концентрацію гормонів стресу (адреналіну, норадреналіну, кортизолу) в крові. Не меншу роль відіграє збільшення функціональної активності симпатичної нервової системи, що сумарно призводить до розвитку стресу в організмі та його переходу в режим «бий або біжи».

За нормальних обставин після закінчення дії стресового чинника всі активовані системи повертаються

до нормального функціонування, проте в пацієнтів із ПТСР вони, навпаки, залишаються в гіперактивному стані. З часом через надмірну активність мигдалини й острівця в пацієнтів виникають надмірні емоційні та рухові реакції на незначні стресові чинники. Водночас знижується функціональна активність (а з часом і об'єм) гіпокампа та префронтальної кори, наслідками чого є генералізація страху та втрата контексту щодо сприйняття потенційного стресового чинника.

Які зміни в організмі відбуваються при розвитку ПТСР?

Надмірна активність мигдалини мозку та суміжних структур, які відповідають за стрес, зумовлює подальшу активацію симпатичної нервової й ендокринної гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем (рис.).

Тривала дія симпатичної нервової системи та гормонів стресу призводить до низки змін в основних системах організму. Насамперед впливу зазнає серцево-судинна система, наслідком чого є підвищення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, хвилинного об'єму крові й ударного об'єму серця. Імунна система реагує на стрес підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, як-от інтерлейкіни 1 та 6, фактор некрозу пухлини та С-реактивний білок. Вплив на метаболізм головним чином полягає в підвищенні рівня глюкози в крові (гормони надниркових залоз є контрінсулярними), зростанні швидкості обміну жирів і білків, у результаті чого збільшується енергетичний запас клітин.

Тривале перебування організму в «бойовій готовності» з часом зумовлює розвиток низки коморбідних патологій, які зазвичай виникають через виснаження мозкових структур і реакцій організму на стрес. Найчастіше розвиваються такі супутні патологічні порушення:

- депресивний розлад (50-70% випадків);
- тривожні розлади;
- алкогольна/наркотична залежність;
- ожиріння та метаболічний синдром;
- синдром хронічного болю;
- серцево-судинні захворювання;
- зниження критики до власного стану здоров'я.

Окремою проблемою виступає соматизація психічних симптомів, що також є дуже характерним для тривалого ПТСР.

Отже, готуючись до небезпеки, організм захищає себе від дії стресових чинників. Однак у разі виснаження компенсаторних механізмів усі вищезазначені впливи нервової й ендокринної систем мають наслідком виникнення низки супутніх захворювань, ангедонії (нездатність отримувати задоволення від тих чи інших дій) і апатії (відсутність інтересу до будь-чого).

Варто зазначити, що стан гіперактивності нервової системи прямо корелює з часом дії стресового чинника та може зберігатися протягом тривалого часу. Наприклад, за даними власного дослідження, серед осіб, які жили в умовах воєнного конфлікту в Сирії, тяжчі симптоми ПТСР реєструвалися в пацієнтів, котрі довше перебували в зоні бойових дій. При цьому симптоми перебування організму в стані стресу зберігалися навіть після 4 років із моменту виїзду із зони воєнного конфлікту.

Які основні можливості лікування ПТСР?

У гострій фазі захворювання лікування полягає в наданні психологічної підтримки, запевненні пацієнта в його фізичній безпеці й уникненні розпитування про деталі пережитих подій. Ефективним також є обмеження доступу (наприклад, до 1 год на день) до графічних інформаційних джерел, що супроводжуються кадрами катастрофи.

Надалі основним методом лікування ПТСР є комбінація психо- та фармакотерапії. З-поміж лікарських засобів найбільшу доказову базу мають інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну. Натомість празозин, який раніше використовувався для лікування нічних жахів, на сьогодні не рекомендується через низький рівень доказів і велику кількість побічних явищ. Як психотерапія найдоречнішою є терапія впливу (exposure therapy), когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) та EMDR-терапія (десенсибілізація та репроцесуалізація рухом очей).

Чого варто уникати при лікуванні ПТСР?

❶ *Форсоване опитування* з приводу травматичної події може викликати в пацієнта неприємні спогади, що призведе до погіршення стану.

❷ *Профілактичний прийом пропранололу*. Згідно з дослідженнями, застосування цього препарату супроводжується багатонадійним покращенням лабораторних показників, але його клінічна ефективність у разі ПТСР у дозах 40-240 мг залишається сумнівною.

❸ *Прийом бензодіазепінів* протягом тривалого періоду супроводжується ризиком розвитку залежності та потенційним перериванням терапевтичної дії психотерапії.

❹ *Антипсихотичні та протиепілептичні засоби*. Сучасні дослідження з приводу клінічної ефективності цих засобів характеризуються неоднозначністю. Тому з огляду на контрверсійність результатів і досить велику кількість побічних ефектів, зокрема ризик розвитку метаболічних порушень, додавання антипсихотичних і протиепілептичних препаратів як супутньої терапії не рекомендується.

❺ *Кетамін/MDMA та D-циклосерин*. Незважаючи на потенційну ефективність використання цих груп лікарських засобів, недостатня кількість результатів клінічних досліджень не дає змоги впевнено використовувати їх для лікування ПТСР.

Новітнім підходом у терапії ПТСР є використання технологій віртуальної та доповненої реальності. Раніше ці технології вже впроваджувалися в комплекс лікування різноманітних фобій, наприклад арахнофобії. Створення павука в режимі доповненої реальності в комплексі з настановами психотерапевта давало пацієнту зі страхом до павуків змогу вже через годину після такого лікування доторкнутися до членистоногого. Для лікування ПТСР симулюється окрема модель небезпечної ситуації, яка пов'язана з психотравмою. При цьому пацієнт проходить через усі стресові сценарії, які могли спричинити розлад, і завдяки підтримці психотерапевта з часом має можливість остаточно позбутися ПТСР і наово інтегруватися в суспільство.

Варто зауважити, що лише фармакотерапія не здатна вилікувати ПТСР, але вона сприяє кращій ефективності психотерапії. Особливого значення використання лікарських засобів набуває в пацієнтів із груп ризику: робітників правоохоронних органів, пожежників, біженців, потерпілих після ДТП, обстрілів тощо, а також в осіб, чий стан після травми супроводжується значним виснаженням і низьким комплаєнсом до психотерапії.

Поговорімо докладніше про окремі групи населення, що мають свої особливості перебігу та лікування ПТСР.

Діти піддаються впливу надзвичайних ситуацій так само, як і дорослі, тому мають такий самий ризик розвитку цього розладу. Наприклад, серед дітей, які пережили воєнні дії, в 53,5% розвиваються тривожні розлади; в 76,7% спостерігається тривожність при розлученні з батьками; в 5,9% – ПТСР. Незрілість мозкових структур і менші енергетичні запаси організму порівняно з дорослими є причиною частішого розвитку тяжчих симптомів ПТСР у дитячого населення.

У дітей, народжених після війни, також може спостерігатися симптоматика ПТСР, хоча вони не стикалися з бойовими діями у своєму житті. Подібне явище пов'язане з наслідуванням на підсвідомому рівні тривожної та невротичної поведінки батьків із метою власної підготовки до потенційної стресової ситуації. При цьому на молекулярному рівні відбуваються генетичні зміни, де через метилювання ДНК гени, які відповідають за розвиток стресових реакцій, активуються частіше та в більшій кількості, натомість активність генів, які

відповідають за запобігання стресу, навпаки, знижується. Наслідком цього є більша схильність до розвитку ПТСР, невротичних і тривожних розладів.

Перспективними методами лікування розладу в дітей є застосування арттерапії та танцювально-рухової терапії. За останніми літературними даними, ефективність цих методів перевищує 80%, що в складі комплексного лікування може значно покращити сумарний терапевтичний ефект.

Особливістю перебігу ПТСР у ВПО є стійке подовження терміну дії травматичної події через статус, що постійно асоціюється з причиною виїзду з попереднього місця життя. Крім того, при консультації пацієнтів з інших регіонів чи країн лікар може стикнутися з мовними та/або культурними бар'єрами, що здатне зашкодити ефективності лікування.

Проблема лікування працівників професій, які першими відповідають на надзвичайні ситуації (**працівники правоохоронних органів, пожежники, військові тощо**), переважно полягає в стигматизації та суспільних стереотипах щодо цих професій і психічних розладів. Наприклад, багато постраждалих не хочуть визнавати тяжкість власного стану через страх втратити близьких людей, які можуть не зрозуміти їх, через необхідність бути авторитетом для колег на роботі або через стигми щодо осіб, які вдаються до послуг психотерапевта. При цьому вони страждають від недостатнього розуміння та довіри з боку близьких, що тільки погіршує їхній стан.

Як досягти максимальної ефективності терапії ПТСР?

Мовні та культурні бар'єри, особливості психотерапії з дітьми та стигматизація в суспільстві можуть значно ускладнити лікування ПТСР. Щоби здолати ці перешкоди, варто дотримуватися таких принципів.

❶ Основна мета на перших етапах терапії – досягнення довіри пацієнта й усвідомлення ним того, що хвороба повністю виліковна.

❷ Для боротьби зі стигматизацією потрібно докладно пояснити причину та механізм виникнення симптомів. Поряд із цим важливу роль відіграє побудова довірливих стосунків у сім'ї, надання пацієнту контролю при виборі власного лікування та часу для прийняття оптимального рішення. Натомість насильне форсування хворого до певного методу терапії, який йому не до вподоби, може завадити лікуванню.

❸ Краща ефективність фармакотерапії досягається при поясненні хворому доцільності прийому лікарських засобів і зосередженні уваги на усуненні пріоритетних для нього симптомів (безсоння, тривожність тощо), при цьому даючи хворому можливість самостійно обрати своє лікування, спираючись на рекомендації лікаря.

❹ Кращий комплаєнс досягатиметься при мінімальній кількості призначених ліків, для чого використовуються комбіновані препарати. Наприклад, тразодон ефективний для комбінованого лікування ПТСР/депресії та безсоння, натомість міртазапін може бути препаратом вибору при ПТСР/депресії та симптомах безсоння на тлі втрати ваги. Утім, слід пам'ятати, що в деяких пацієнтів апатія та знижений настрій можуть бути нормальною реакцією на стресовий чинник, тому за підозри на супутній депресивний розлад потрібно послуговуватися затвердженими критеріями DSM-V.

❺ Модифікація способу життя пацієнта. Нормалізація режиму сну та неспання, раціональне харчування та додавання помірних фізичних навантажень можуть значно покращити стан пацієнта. Доведено, що щоденні фізичні вправи сприяють роботі гіпокампа та підвищують рівні нейротрофічного фактора BDNF, який відповідає за відновлення нейронів, тому рекомендуються як складова лікування тривожних, депресивних розладів і фізичних симптомів ПТСР.

Запорукою ефективного лікування ПТСР є раннє звернення хворого по медичну допомогу. Це дає змогу вчасно запобігти розвитку супутніх патологій і позбутися симптомів захворювання на ранніх стадіях. З огляду на це вкрай важливим є інформування населення про проблему ПТСР і методи його лікування.

Підготував **Євгеній Ботаневич**

Вітаміни групи В у лікуванні хронічного болю: чи варто їх застосовувати?

Хронічні больові синдроми посідають провідне місце в практиці фахівців різних спеціальностей – лікарів сімейної медицини, терапевтів, неврологів. За останні 10 років частка хворих із цією патологією зросла майже в 1,5 раза. Зокрема, від болю в спині страждає 40-80% дорослої популяції. Переважна більшість (70% випадків) – це особи працездатного віку. У віковій категорії 20-64 роки больові синдроми мають 24% жінок і 32% чоловіків [1].



О.О. Клекот

Серед хронічних больових синдромів чільне місце займають периферичні нейропатії, в основі яких лежить ушкодження мієлінової оболонки нервових волокон. До основних патогенетичних механізмів ураження нервових волокон і мієлінової оболонки належать:

- механічна компресія (грижа міжхребцевого диска, защемлення, травма);
- запалення (неспецифічне асептичне);
- метаболічні порушення (дисгормональні, гіперглікемія);
- порушення мікроциркуляції.

Stein і співавт., провівши нещодавно систематичний огляд і мета-аналіз клінічних досліджень застосування вітамінів групи В при периферичних нейропатіях, підтвердили, що ці больові синдроми супроводжуються дефіцитом вітамінів зазначеної групи, зокрема В₁₂ [2].

Традиційно вітаміни групи В вважаються «неврологічними» (тут і далі в цьому огляді під ними розуміємо вітаміни В₁, В₆, В₁₂). Їх нестача або дефіцит істотно віддзеркалюється у функціонуванні центральної та периферичної нервових систем. Симптоми дефіциту деяких із них наведено в таблиці 1 [3].

Таблиця 1. Прояви дефіциту вітамінів групи В	
Вітамін	Симптоми дефіциту
В ₁ (тіамін)	Дистальна сенсорно-моторна полінейропатія, синдром «кленового сиропу», ранній лактацидоз
В ₆ (піридоксин)	Дистальна сенсорно-моторна полінейропатія з онімінням і парестезіями, напади клоніко-тонічних судом
В ₁₂ (кобаламін)	Перніціозна анемія + підгостра дегенерація спинного мозку з дистальною сенсорною периферичною полінейропатією та випадінням сухожилкових рефлексів

Біологічна роль вітамінів групи В полягає в регуляції біохімічних процесів в організмі людини, зокрема енергетичного/пластичного обміну. На клітинному рівні вітаміни впливають на протеом, тобто на сукупність білків-кофакторів важливих хімічних реакцій, які забезпечують фізіологічний перебіг процесів життєдіяльності в клітині. Протеомний аналіз, виконаний ученими, продемонстрував приголомшливі результати: він підтвердив, що існує 78 білків, залежних від вітаміну В₆, 24 – від В₁₂, 22 – від В₁ [4]. Нормальне функціонування цих білків в умовах дефіциту зазначених вітамінів неможливе. Крім того, деякі вітаміни групи В характеризуються ще й антиноцицептивними ефектами, які доведені в експериментальних і клінічних умовах. Окремі вітаміни групи В впливають на синтез медіаторів антиноцицептивної системи, гормонів, біологічно активних речовин.

Вітамін В₆ впливає на синтез медіаторів антиноцицептивної системи – норадреналіну, серотоніну й у-аміномасляної кислоти, дофаміну. Також вітамін В₁ (тіамін) забезпечує вуглеводний обмін у нейронах, шваннівських клітинах, олігодендроцитах; впливає на синтез мієлінової оболонки. У разі дефіциту вітаміну В₁ спостерігається енергодефіцит у нервових клітинах. У величезній кількості наукових робіт доведено клінічну ефективність вітаміну В₁ у лікуванні діабетичної нейропатії, алкогольної нейропатії.

Вітамін В₆ (піридоксин) називають «королем біохімічних реакцій» через його незамінну роль як кофактора біохімічних реакцій у клітинному метаболізмі. Це кофактор реакцій синтезу сфінголіпідів мієліну, мієлінових білків; низки нейромедіаторів, як-от ГАМК і серотонін, які передають сигнали в нервовій системі. Вітамін В₆ здатен контролювати вивільнення глутамату шляхом пригнічення пресинаптичного потенціал-залежного входження іонів Са²⁺ й активності протеїнкінази С. Окрім того, вітамін В₆ може, підвищуючи синтез ГАМК, збалансувати активність збудливих глутаматергічних нейронів [5]. У спостереженнях підтверджено, що в разі запальних процесів у нервовій тканині рівень вітаміну В₆ достовірно знижується [8]. Також продемонстровано його ефективність у лікуванні діабетичної нейропатії, тунельної нейропатії. Варто зауважити, що в дослідженнях використовувалися й досить високі дози піридоксину (≥200 мг/добу) для монотерапії [9, 10].

Вітамін В₁₂ (кобаламін) задіяний у синтезі ДНК і РНК у нервових клітинах, утворенні факторів росту нервових волокон, що стимулюють регенерацію аксонів і мієліну; впливає на продукцію лецитину – основного компонента ліпідних комплексів мієліну; запобігає накопиченню метилмалонової кислоти, яка зумовлює демієлінізацію нервових волокон; нейтралізує гомоцистеїн (разом із вітаміном В₉). Вітамін В₁₂ – потужний антиоксидант, що перешкоджає утворенню вільних радикалів і запобігає руйнуванню нервових клітин. Він запускає регенерацію нервового волокна на рівні ядра клітини та швидко відновлення нервово-м'язової передачі збудження [11]. Дослідження свідчать про клінічну ефективність вітаміну В₁₂ при діабетичній нейропатії та вертеброгенній люмбалгії [12, 13]. У комбінації вітаміни групи В створюють сприятливі умови для нейрорегенерації: В₁ відповідає за енергозабезпечення процесів, В₆ – за утворення складових мієлінової оболонки, В₁₂ – за регуляцію синтезу нуклеотидів [5].

Сьогодні не викликає сумнівів ефективність комплексного використання вітамінів групи В для потенціювання анальгетичного ефекту при комбінації з нестероїдними протизапальними засобами, антиконвульсантами, гормональними препаратами. При поєднаному

використанні габапентину з вітамінами групи В спостерігалися достовірне зниження больових відчуттів і покращення якості життя в пацієнтів із діабетичною нейропатією. Крім того, така комплексна терапія дає можливість зменшувати дози протисудомних засобів зі збереженням клінічної ефективності та низькою токсичністю. Прийом дексаметазону й вітамінів групи В продемонстрував суттєві переваги в зменшенні болю, усуненні м'язового спазму та покращенні функціональної активності за гострого неускладненого больового синдрому в нижній частині спини. На тлі застосування парацетамолу з вітамінами групи В значно швидше й вираженіше зменшувався біль після оперативних втручань у педіатричних пацієнтів порівняно з показниками на тлі монотерапії парацетамолом. Додавання вітамінів групи В до лікування диклофенаком супроводжувалося суттєвими перевагами в зниженні болю й відновленні рухів у разі больового синдрому в нижній частині спини, зменшенням дози диклофенаку та потреби в ньому.

Нині активно вивчається питання доцільності призначення вітамінів групи В із профілактичною метою, а саме для запобігання рецидивам загострень больових синдромів. У рандомізованому сліпому подвійному плацебо-контрольованому дослідженні G. Schwiager із вивчення ефективності комплексу вітамінів групи В із диклофенаком (Нейробіон) у профілактиці рецидивів гострих корінцевих синдромів узяли участь 59 пацієнтів. Хворі 1-ї групи застосовували диклофенак і Нейробіон до 3 тиж, після того – Нейробіон курсом 6 міс, 2-ї групи – диклофенак до 3 тиж із переходом на плацебо курсом 6 міс [14].

У 1-й групі спостерігалось суттєве зменшення інтенсивності больового синдрому: кількість пацієнтів, які не висловлювали скарг на больові відчуття, становила 43%, тоді як у 2-й групі – лише 16%. Також тривале використання Нейробіону в монотерапії сприяло профілактиці рецидивів – 32% vs 60% у групі прийому плацебо. Серед осіб, котрі мали рецидиви, больові відчуття як сильні описували 29% учасників 1-ї групи та 56% – 2-ї.

Тривалий час поєднання трьох вітамінів (В₁, В₆, В₁₂) в одній лікарській формі було складним фармацевтичним завданням для вчених через нестабільність вітамінів у розчині, їхню швидку деградацію. Крім того, вітамін В₁ потребує іншого рН розчину й інактивує В₁₂. Іони кобальту в складі вітаміну В₁₂ нівелюють активність вітамінів В₁ та В₆. Усі три вітаміни високочутливі до дії кисню, сонячного світла та температури. Завдяки багаторічній праці науковців і потужній технологічній базі вдалося стабілізувати молекули вітамінів і поєднати їх в одному флаконі. Наразі на фармацевтичному ринку представлений широкий асортимент засобів, що містять комбінації вітамінів групи В. Деякі з них описані в таблиці 2 [16].

Таблиця 2. Лікарські засоби на основі вітамінів групи В, призначені для парентерального введення				
Торгова назва*	Склад (основні компоненти), мг			Допоміжні компоненти (бензиловий спирт, лідокаїн)
	В ₁	В ₆	В ₁₂	
Нейробіон	100	100	1	Відсутні
Мільгама®	100	100	1	Бензиловий спирт, лідокаїн
Нейрорубін™	100	100	1	Бензиловий спирт
Невролек	100	100	1	Бензиловий спирт, лідокаїн
Вітаксон®	100	100	1	Бензиловий спирт, лідокаїн
Нейромаск	100	100	1	Бензиловий спирт, лідокаїн

Примітка: * дані з електронної версії Державного реєстру лікарських засобів України (режим постійного доступу: <http://www.drz.com.ua>).

Хочу наголосити, що наявність консервантів/анестетиків підвищує ймовірність пов'язаних із ними алергічних реакцій, порушень ритму серця та токсичного впливу на печінку. Нейробіон (заявник в Україні – фармацевтична компанія Dr. Reddy's) не містить у складі бензилового спирту та лідокаїну, що покращує його профіль безпеки, характеризується високою біодоступністю в місці ін'єкції. Вміст вітамінів у засобі відповідає оптимальній кількості [15].

Часто в практичній діяльності лікарів постає питання, чи можуть препарати вітамінів групи В для перорального застосування використовуватись як альтернатива парентеральним засобам. На жаль, не завжди. Вони мають низьку біологічну доступність (≈10%), повільно транспортуються крізь мембрану ентероцитів, руйнуються ферментами шлунково-кишкового тракту – ШКТ (зокрема, вітамін В₁ – тіаминазами). Отже, клінічна ефективність пероральних засобів значно нижча порівняно з такою ін'єкційних форм.

Існує спосіб підвищити ефективність амбулаторного лікування пероральними комбінаціями вітамінів групи В – обирати засоби, до складу яких входять жиророзчинні форми тіаміну: бенфотіамін, октотіамін, тіаміну дисульфід. Вони краще за водорозчинний тіамін всмоктуються в ШКТ шляхом пасивної дифузії; не руйнуються тіаминазами кишечника; легко перетворюються на тіамін у таргетних клітинах.

Також слід урахувати, якою є концентрація вітамінів у препараті (нагадаю, що вираженіший антиноцицептивний ефект мають високі дози вітамінів групи В, зокрема В₆ – не менш як 200 мг), чи може засіб використовуватись в ступеневій терапії.

Зазначимо, що антиноцицептивні властивості В-вітамінів були доведені в доклінічних дослідженнях із використанням препарату Нейробіон. G.D. Bartoszyk й A. Wild продемонстрували у тваринних моделях, що суміш вітамінів В₁, В₆ і В₁₂, відповідна складу препарату Neurobion, мала власну антиноцицептивну дію або потенціювала ефект нестероїдного протизапального препарату (диклофенаку) на гіпералгезію, спричинену карагеном. Лише найвищі концентрації вітамінів (667 мг/кг В₁ і В₆, 6,7 мг/кг В₁₂ перорально) проявляли антиноцицептивну дію. Нижчі дози, які не проявляли власної антиноцицептивної активності (100-250 мг/кг В₁ і В₆, 1-2,5 мг/кг В₁₂ перорально), втім, дозозалежно посилювали антиноцицептивний ефект диклофенаку. Цей результат підтвердив клінічні дані зменшення потреби в диклофенаку при одночасному застосуванні вітамінів групи В [17].

В іншому дослідженні (I. Jurna та співавт.) фіксована комбінація вітамінів В₁, В₆ і В₁₂ (у складі препарату Neurobion) дозозалежно знижувала викликану в щурів ноцицептивну активність. Ефективна доза (ED50) для Нейробіону становила 4,6 мл/кг (через 100 хв після ін'єкції). Мінімальна ефективна доза препарату Нейробіон становила 0,5 мл/кг. Авторі дійшли висновку, що антиноцицептивний ефект, спричинений одноразовою ін'єкцією Нейробіону, значною мірою зумовлений вітаміном В₆. Вітамін В₁₂ може сприяти цьому ефекту, тоді як сам вітамін В₁ лише незначно впливає на ноцицепцію. Крім того, виявилося, що антиноцицептивний ефект Нейробіону проявляється після одноразової ін'єкції та після повторного введення протягом кількох днів за допомогою різних механізмів, тому дія анагетиків не посилюється після одноразової ін'єкції Нейробіону, але може посилюватися після повторного введення цього комбінованого препарату [18].

Деякі з пероральних форм вітамінів групи В, що представлені в Україні, наведені в таблиці 3 [16].

Таблиця 3. Лікарські засоби на основі вітамінів групи В, призначені для перорального застосування				
Характеристика препарату*	Нейробіон	Нейрорубін™ Форте Лактаб	Мільгама®	Вітаксон®
Вміст вітамінів групи В	3	3	2	2
В ₁ , мг	100	200	100	100
В ₆ , мг	200	50	100	100
В ₁₂ , мг	0,2	1	–	–
Форма тіаміну	Дисульфід	Нітрат	Бенфотіамін	Бенфотіамін
Можливість використання в ступеневій терапії	Так	Так	Так	Так

Примітка: * дані з електронної версії Державного реєстру лікарських засобів України (режим постійного доступу: <http://www.drz.com.ua>).

Практичним лікарям варто пам'ятати про необхідність ступеневої терапії вітамінами групи В при гострих больових синдромах і загостренні хронічних. Суть ступеневої терапії полягає в такому: як стартовий призначають парентеральний препарат із подальшим переходом на підтримувальну терапію (таблетований прийом курсом 1-3 міс для профілактики рецидивів загострень болю).

У дослідженні I. Tong (1980) Нейробіон продемонстрував здатність позитивно впливати на швидкість нервової провідності при діабетичній полінейропатії, що може свідчити про нейрорепарацію. Режим А (1-й тиждень: Нейробіон внутрішньом'язово щодня; 2-4-й тиждень: Нейробіон внутрішньом'язово 1-2 р/тиж + таблетована форма в інші дні; 5-8-й тиждень: Нейробіон у таблетках) виявився результативнішим, аніж режим В (1-4-й тиждень: Нейробіон внутрішньом'язово 1 р/тиж + таблетована форма в інші дні; 5-8-й тиждень: Нейробіон у таблетках).

На основі отриманих даних визначили найдієвішу стратегію ступеневої терапії Нейробіоном: у гострому періоді – внутрішньом'язове введення щодня протягом 7 діб, із 2-го по 4-й тиждень – внутрішньом'язове введення 2 р/тиж і пероральний прийом в інші дні, а з 5-го тижня – пероральна підтримувальна терапія [19].

Отже, вітаміни групи В посідають важливе місце в комплексному лікуванні больових синдромів – і гострих, і хронічних. Ефективною й безпечною стратегією коад'ювантної терапії болю є застосування препарату Нейробіон, що раціонально з погляду корекції супутнього цим станом дефіциту В-вітамінів. Він містить комбінацію вітамінів В₁, В₆ та В₁₂ в оптимальних формах і дозах, характеризується високою ефективністю та прийнятним профілем безпеки при тривалому застосуванні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Огляд підготовлено за підтримки компанії «Др. Реддіс Лабораторіз» для надання професійної інформації спеціалістам у галузі охорони здоров'я про лікарський засіб, інформація про який також наведена в супутньому інфобліці, див. NBN-12-09-2022-Rx1-9.1.



НЕЙРОБІОН

 **Dr.Reddy's** | **Neuroscience**

ЗВ СИНЕРГІЯ ДЛЯ ЗНЕБОЛЕННЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ*

ОРИГІНАЛЬНИЙ ЗВ-ВІТАМІННИЙ КОМПЛЕКС З ЄВРОПИ^{1,2}

*Reiners K. Therapeutic Alternatives in Neuropathies. In: Reitbrock N (ed). Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter b-Vitamine. Steinkopff-Verlag Darmstadt. 2012. ISBN 978-3-642-85411-8. Під "ЗВ синергією" маєтсья на увазі допоміжна до анагетиків дія вітамінів В1, В6, В12; також ефект сприяння регенерації нервових клітин; при неврологічних захворюваннях, викликаних дефіцитом вітамінів групи В.

1. Доступно за веб-адресою, 10 2019: <https://www.prnewswire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>.

2. Наказ МОЗУ №2128 від 01.10.2021.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату: НЕЙРОБІОН (таблетки). Код АТС А11Д В. Препарати вітаміну В1 в комбінації з вітаміном В6 та/або вітаміном В12. СКЛАД: 1 таблетка містить тіаміну дисульфід (вітаміну В1) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітаміну В6) 200 мг, ціанокобаламіну (вітаміну В12) 240 мкг. ФАРМАКОДИНАМІКА. Застосування вітамінів В1, В6 та В12 у ряді больових моделей у щурів показало антиноцицептивну активність із переважною ефективною такої комбінації над прийомом окремих компонентів. ПОКАЗАННЯ. Неврологічні захворювання, викликані дефіцитом вітамінів групи В.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Рекомендована доза становить 1 таблетку на добу. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; застосування дітям та підліткам через високий вміст активних речовин. Вітаміну В6 протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітаміну В12 протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоцитозі, тромбоемболії. Вітаміну В1 протипоказано застосовувати у пацієнтів з алергічними захворюваннями в разі реакції гіперчутливості на вітаміну В1. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. З боку нервової системи, травного тракту, імунної системи, інші. РП № UA/5409/01/01. Наказ МОЗ України від 01.10.2021 № 2128. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом. ВИРОБНИК. Пі енд Джі Хелс Джермані ГмбХ, Німеччина. Заявник. Пі енд Джі Хелс Джермані ГмбХ, Німеччина.

Витяг з інструкції для медичного застосування препаратів: НЕЙРОБІОН (розчин для ін'єкцій). Код АТС А11Д В. Препарати вітаміну В1 в комбінації з вітаміном В6 та/або вітаміном В12. СКЛАД: 1 ампула (3 мл) містить тіаміну гідрохлориду (вітаміну В1) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітаміну В6) 100 мг, ціанокобаламіну (вітаміну В12) 1 мг. ФАРМАКОДИНАМІКА. Терапевтичне застосування вітамінів В1, В6 і В12 компенсує їх недостатнє надходження з їжею і таким чином забезпечує наявність в організмі необхідної кількості коферментів. В експериментах на тваринах і в клінічних дослідженнях була показана антиноцицептивна дія вітамінів В1, В6 і В12. ПОКАЗАННЯ. Неврологічні захворювання, спричинені недостатністю вітамінів В1, В6 і В12 тяжкого ступеня, що не може бути усунута за допомогою пероральних засобів. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. По 1 ампулі на добу до зняття гострих симптомів. У випадках помірної тяжкості: по 1 ампулі 1-3 рази на тиждень. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. Вітаміну В1 протипоказаний при алергічних захворюваннях. Вітаміну В6 протипоказаний при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітаміну В12 протипоказаний при еритремії, еритроцитозі, тромбоцитозі, тромбоемболії. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. З боку нервової системи, травного тракту, імунної системи, інші. РП № UA/5409/02/01. Наказ МОЗУ №2405 від 03.11.2021. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом. ВИРОБНИК. Мерк Хелскеа КГаА, Німеччина; СЕНЕКСІ НС, Франція. Заявник. Пі енд Джі Хелс Джермані ГмбХ, Німеччина. Представлено в Україні «Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд», Індія.

Інформація про лікарські засоби, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лабораторіс», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. NB-23.06.2022-Rx2-7.1.



СПІТОМІН®

життя без тривоги

буспірон

 Зменшення
симптомів тривоги

 Додаткова
антидепресивна дія

 Відсутність
залежності¹



¹ Інструкція з медичного застосування.

Показання. Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. **Фармакотерапевтична група.** Ансіолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм ансіолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для ансіолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дози ви-

значає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначати по 5 мг буспірону гідрохлориду 2–3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20–30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз. Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Транквілізатори не можна застосовувати без контролю протягом тривалого часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Тяжкі захворювання печінки, тяжка

ниркова недостатність, епілесія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Запаморочення, безсоння, головний біль, підвищена втомлюваність. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/5603/01/01, № UA/5603/01/02.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

