#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 8 (501) квітень 2021 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Доктор медичних наук, професор **Володимир Коростій**

«Я в депресії чи це постковідна втома?»

Читайте на сторінці **41**

Доктор медичних наук, професор **Олена Радченко**

Сучасні підходи до діагностики та лікування запальних хвороб товстої кишки в практиці лікаря загальної практики

Читайте в рубриці **Гастроентерологія** на сторінці **54**

Що нового в алергології? Підсумки наукової зустрічі AAAAI-2021

Читайте в рубриці **Алергологія** на сторінці **23**

American Academy of Allergy Asthma & Immunology
www.aaaai.org

Тридуктан МВ

Триметазидин
Модифікованого
Вивільнення
• 35 мг

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС

- Зниження кількості нападів стенокардії в 2 рази
- Зниження частоти прийому нітратів на 77%
- На Тридуктані залишаються 8 з 10 пацієнтів

Сидорова Н.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования приверженности лечению пролонгированными формами триметазидина пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. УМЧ 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019.
ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг № 60 (20х3) у блістерах у пачці. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. Фармакологічна дія. Триметазидин попереджає зменшення внутрішньоклітинного рівня АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин гальмує β-окислення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетоацил-К А-тіолазу (3-КАТ), що підвищує окислення глюкози. Посилення процесу окислення глюкози оптимізує енергетичні процеси в клітинах і підтримує метаболізм енергії в умовах ішемії. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії. Побічні ефекти. Головний біль, запаморочення, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота і блювота, висип, астенія. Умови відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/5030/01/01. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, г. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. UA-TRI[D-I]MI-072020-032

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

acino

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

УСУВАЄ СПАЗМИ БЕЗ РИЗИКУ ГІПОТОНІЇ КИШЕЧНИКУ

Меверин®

- ***Антиспастичний ефект***
- ***Вибірковість дії на гладенькі м'язи шлунково-кишкового тракту***
- ***Нормалізація моторики***

Діюча речовина: 1 капсула містить мебеверину гідрохлориду, пелети, що містять субстанцію, у перерахуванні на мебеверину гідрохлорид – 200 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни. Мебеверин. Код АТХ А03А А04. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Дорослі та діти віком від 10 років: симптоматичне лікування болю, спазмів, кишкових розладів і відчуття дискомфорту у кишечнику при синдромі подразненого кишечнику; лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого з неактивних компонентів препарату. ***Побічні реакції.*** Спостерігалися алергічні реакції переважно з боку шкіри. *Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини:* кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і висипання. *Порушення з боку імунної системи:* гіперчутливість (анафілактичні реакції).

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу МЕВЕРИН®, капсули по 200 мг. Міжнародне непатентоване найменування: Mebeverine. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: № UA/7725/01/01 необмежений від 03.01.2018 р. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).
Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 27.04.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

4 ефекти в одній капсулі*:

Стимулює утворення жовчі

Усуває болісні спазми жовчовивідних проток

Покращує відтік жовчі

Покращує роботу печінки

Склад: 1 капсула містить: моркви дикої плодів і нагідок квітів екстракту густого, (7,75-13,4):1, отриманого із Моркви дикої плодів *(Daucus carota)* та Нагідок квітів *(Calendula officinalis)*, екстрагент етанол 70%, в перерахунку на суху речовину – 60 мг; цмину піщаного квітів екстракту сухого *(Helichrysum arenarium florex)*, (40:1), екстрагент етанол 50 % (об/об) – 50 мг; куркумін С3 комплексу, отриманого з куркуми довгої коренів *(Curcuma longa rhizomes)*, (64-66):1, екстрагент етилацетат – 20 мг; куркуми довгої олії (турмеронової олії) – 5 мг; м'яти перцевої олії – 7,5 мг.
Лікарська форма: капсули №30.
Показання: хронічний некалькульозний холецистит. Дискінезія жовчовивідних шляхів. Хронічний гепатит (у складі комплексного лікування).

Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, обструкція жовчних шляхів, холангіт, нагноєння (емпієма) жовчного міхура, жовчнокам'яна хвороба, гострі запальні захворювання печінки та жовчного міхура, тяжка печінкова недостатність, тяжка ниркова недостатність, непрохідність сечовивідних шляхів, гострі захворювання нирок.
Побічні реакції: з боку системи травлення: відчуття дискомфорту і здуття живота, буркотіння в кишечнику, діарея, свербіж в ділянці заднього проходу, нудота, відрижка. З боку центральної нервової системи: запаморочення, сонливість, головний біль, відчуття тяжкості в голові. Інші побічні ефекти: відчуття жару, почервоніння обличчя.

* Повноцінна комплексна дія лікарського засобу на захворювання печінки та жовчного міхура можлива тільки після курсового лікування, згідно інструкції для медичного застосування.
Реєстраційне посвідчення UA/15899/01/01 від 06.04.2017 до 06.04.2022. Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського 139. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 27.04.2021.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

НІКСАР®

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

1* ТАБЛЕТКА НА ДОБУ

БІЛАСТИН ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ [1-3]

- Біластин — сучасний H_1-антигістамінний препарат 2-го покоління [4]
- Ефективний для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки [5, *]
- Швидкий початок та тривалий період дії [6]
- Відсутність седативної дії: сонливість і втома на рівні плацебо *,**
- Покращує якість життя, що пов'язана зі станом здоров'я (HRQoL: Health-Related Quality of Life) у пацієнтів як з АР, так і з ХК [2, 3]
- Відсутність метаболізму (CYP450) *,***
- Не існує значимої взаємодії з іншими препаратами, яка впливає на безпеку *
- Один з найнижчих показників зайнятості H_1-рецепторів у мозку у порівнянні з іншими H_1-АГП 2-го покоління [7, 8]
- Коригування дози не потрібне пацієнтам похилого віку та пацієнтам з порушеною функцією нирок **** або печінки *
- Не впливає на здатність керування автотранспортом [9, 10, *, #, ##]
- Не впливає на психомоторні функції [11, *, ##, ###]
- Не впливає на психомоторні функції після одночасного прийому з алкоголем [12, *, ##, +]
- Не зареєстровано клінічно значимого подовження інтервалу QTc або інших серцево-судинних ефектів [13, *, ++]

* Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019. ** У клінічних дослідженнях. Побічні реакції: сонливість - часто (≥ 1/100 і < 1/10), втомленість - іноді (≥ 1/1 000 і < 1/100) *. *** Дослідження in Vitro*. **** **Потрібно уникати одночасного застосування інгібіторів Р-глікопротеїнів у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного до важкого ступеня тяжкості *.** # У клінічному дослідженні. Проте пацієнтів слід інформувати про те, що в окремих випадках препарат може викликати сонливість і, таким чином, впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами *. ## Ліцензована доза біластину в Євросоюзі та Україні становить 20 мг один раз на добу *. ### У клінічних дослідженнях *. + У порівнянні плацебо плюс алкоголь *. ++ У клінічних дослідженнях. Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: іноді (≥ 1/1,000 to < 1/100)*. [1] Jáuregui I et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:16-23. [2] Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65. [3] Zuberbier T et al. Allergy. 2010;65:516-28. [4] Zuberbier T et al. Allergy. 2018;73:1393-1414. [5] Scaglione F. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:1999-2005. [6] Horak F, et al. Inflamm Res. 2010;59:391-398. [7] Jauregui I, et al. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:89-98. [8] Farre M, et al. Br J Clin Pharmacol. 2014;78:970-980. [9] Conen S et al. J Psychopharmacol. 2011;25:1517-23. [10] Demonte A et al. Eur Rev Pharmacol Sci. 2018;22(3):820-828. [11] Garcia-Gea C et al. J Clin Psychopharmacol. 2008;28:675-85. [12] Garcia-Gea C et al. Hum Psychopharmacol. 2014;29:120-32. [13] Tyl B et al. J Clin Pharmacol. 2012;52:893-903.

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

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

UA_NIX-008-2019_V1_Press. Затверджено до друку 11.10.2019.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Біластин: ефективність і безпека в лікуванні свербежу

6-7 квітня в онлайн-форматі зустрілися провідні алергологи, клінічні імунологи, терапевти та сімейні лікарі, педіатри, пульмонологи, ревматологи, дерматологи, ЛОР-лікарі, інфекціоністи. Приводом для зустрічі стала науково-практична конференція Dnipro AllergoSummit, під час якої активно обговорювалися переваги нового антигістамінного препарату (АГП) II покоління – біластину. Цьому препарату присвятили доповіді відразу декілька спікерів.

Завідувачка кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Валентина Володимирівна Чоп'як представила доповідь «Поєднання гіпер-IgE- й еозинофільного синдромів у практиці регіонального центру клінічної імунології та алергології». Вона підкреслила, що майже 20% дітей у всьому світі страждають на атопічний дерматит (АД), загальними ознаками котрого є ураження шкіри, підвищений рівень імуноглобуліну Е (IgE), еозинофільний синдром. Виявлення таких ознак потребує виключення первинних імунодефіцитів, а саме синдромів гіпер-IgE, Вісктотта – Олдріча та Ді Джорджі. Червоними прапорцями, що можуть свідчити про наявність тяжкої патології, вважають екзематичне ураження шкіри, трансмісивні/рецидивні вірусні інфекції, бактеріальні/грибкові захворювання, слизово-шкірний кандидоз, пурпуру, хронічну діарею тощо. Ретельний аналіз лабораторних даних з урахуванням показників клінічного аналізу крові, підгруп лімфоцитів, загального вмісту IgE, титрів специфічних антитіл є підґрунтям для прийняття рішення щодо направлення пацієнтів з екземою шкіри та підвищеною сироватковою концентрацією IgE до лікарів-імунологів і проведення всебічного імунологічного дослідження. Необхідно враховувати наявність коморбідної патології та відсутність відповіді на стандартне лікування: під пильний нагляд підпадають хворі на тяжко контрольовану бронхіальну астму із селективним IgA-дефіцитом, загальним варіабельним імунодефіцитом, екземою та синдромом Віскотта – Олдріча (тромбоцитопенія, васкуліти), гіпер-IgE-синдромами (синдром Джоба, PGM3-дефіцит), синдромами Омена (лімфоаденопатія, шелушіння), IPEX (імунна дисрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений синдром), Незертона, а також хворі на ангіоневротичний набряк, тяжку алергію на їжу, ліки.

Виявлення ознак еозинофільного синдрому легкої/середньої тяжкості (еозинофіли >0,5-5,0×10 г/л) є підґрунтям для виключення такої спадкової патології, як дефіцит MHC II класу, дефіцит CD3γ або STAT1, хвороба Костмана, циклічна нейтропенія, синдром Папійона – Лефевра, ангідротична ектодермальна дисплазія з імунною недостатністю, атаксія-телеангіектазія, синдром Блау, хронічний дитячий неврологічний шкірно-суглобовий синдром, хронічна гранулематозна хвороба, синдром Ройфмана. Тяжчий перебіг еозинофільного синдрому зі зростанням рівня еозинофілів >5,0×10 г/л може бути проявом синдромів Омена, Віскотта – Олдріча, Папійона – Лефевра, автоімунного лімфопроліферативного, дизімунорегуляторного синдромів, дефіциту STAT3, DOCK8, хвороби Костмана.

Тактика дії алерголога полягає у виключенні ВІЛ-інфекції, організації екстреної консультації імунолога, оцінюванні доцільності госпіталізації. Пацієнтам слід рекомендувати відмовитися від щеплення живими вакцинами, забезпечити умови мешкання, наближені до стерильних, створити максимально можливу ізоляцію як у стаціонарі, так і вдома. Необхідно спостерігати за динамікою маси тіла, частоти дихальних рухів і серцевих скорочень, рівня сатурації, вираженістю ексикозу, станом шкіри та слизових оболонок. Слід забезпечити належну гігієну шкіри та порожнини рота, адекватну нутритивну підтримку, призначити нейтропенічну дієту.

Домінування в клінічній картині інфекційного синдрому, гіперактивація В-лімфоцитів, поліклональна активація цитотоксичних лімфоцитів, зниження фагоцитарної активності клітин є показаннями для імуноглобулінотерапії. Доповідачка розповіла про власний досвід застосування цього методу лікування у хворих на первинний імунодефіцит, алергію: при бактеріально-грибковій інфекції з порушенням фагоцитозу призначають імуноглобулін у дозі 0,8 г/кг 2 р/тиж, поствірусних ускладненнях у вигляді лімфопенії – 0,8 г/кг 2 дні поспіль, остеомієліті та лімфаденіті – 0,4 г/кг через день протягом 7-10 діб, автоімунних ускладненнях – 1 г/кг 3 доби поспіль.

Одним із поширених симптомів, який часто турбує пацієнтів з алергією, є свербіж. Він виникає при багатьох захворюваннях шкіри, зокрема кропив'янці, екземі та пруриго. Наявність свербежу негативно впливає на якість життя та психосоціальне благополуччя. З метою нівелювання цієї патологічної ознаки досить часто використовують різноманітні АГП, зокрема біластин. Валентина Володимирівна прокоментувала результати дослідження, в якому оцінювалася ефективність біластину в зменшенні свербежу в пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою (ХСК) й іншими захворюваннями шкіри (екзема, дерматит, пруриго, шкірний свербіж). Призначення біластину сприяло вірогідному зниженню індексу тяжкості свербежу у хворих на ХСК (n=31), екзему/дерматит (n=29), пруриго (n=25), шкірний свербіж (n=26), а також у всіх пацієнтів (n=111). Лікування біластином супроводжувалося зниженням показників за візуальною аналоговою шкалою, за допомогою якої оцінювали суб'єктивну вираженість патологічного симптому: вірогідне зниження індексу свербежу в усіх групах спостерігали вже на 4-му тижні прийому біластину.

У дослідженні M. Church і співавт. було отримано докази оптимального профілю біластину щодо лікування кропив'янки: прийом 20 мг препарату забезпечував значніше зменшення площі пухирців, ефективне гальмування появи висипу порівняно з 10 мг рупатадину, 5 мг дезлоратадину, плацебо. Найефективнішим режимом використання біластину, за даними цих дослідників, є призначення в добовій дозі 80 мг.

В.В. Чоп'як доповіла дані, отримані в іншому клінічному дослідженні біластину, в якому взяли участь 150 пацієнтів із ХСК. Хворі отримували пероральний АГП як терапію першої лінії. Через 4 тиж пацієнтам без достатньої клінічної відповіді на лікування (котру оцінювали при зниженні показника дерматологічної якості життя DLQI ≤5 балів) збільшували дозу АГП до 4 разів; такий підхід вважали терапією другої лінії. Через 2 міс спостереження хворих, які не відповіли на лікування, переводили на терапію третьої лінії – омалізумаб/циклоспорин протягом 4 міс. Після застосування терапії першої лінії вдалося покращити стан 58,7% хворих, терапія другої лінії дала змогу досягти контролю над станом 76,7% учасників. Серед пацієнтів, яким призначили омалізумаб/циклоспорин, досягли хорошого клінічного контролю 8 та 7,3% осіб відповідно. Швидкість контролю над ХСК при лікування препаратами першої лінії була вище через 1 міс, аніж через 2 тиж ($p<0,0001$). Біластин продемонстрував хороший ефект (33,3%) у хворих на ХСК, які мали резистентність до ≥3 АГП. Біластин визнаний відмінно ефективним (80%) у лікуванні лоратадин-резистентної кропив'янки та показав чудовий ефект у разі резистентності до рупатадину (100%). Це може пояснюватися структурною різницею препаратів і наявністю трициклічного злитого кільця (лоратадин, рупатадин) або його відсутністю (біластин).

Спікерка підкреслила, що біластин не потрапляє в головний мозок і не має здатності долати гематоенцефалічний бар'єр. Порівняно з цетиризином, дезлоратадином, фексофенадином, левоцетиризином і лоратадином біластин є високоселективним до H_1-рецепторів, не метаболізується в печінці, не потребує зміни дозування в літніх пацієнтів, а також за наявності печінкової чи ниркової недостатності, не має клінічно значущих лікарських взаємодій, майже не впливає на здатність керування автомобілем.

Заступниця керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів і вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Ірина Володимирівна Гогунська представила доповідь «Нові тенденції в діагностиці та лікуванні гострої кропив'янки». Вона зауважила, що кропив'янка вражає до 20% населення та трапляється в усіх вікових групах. Значна частка в її етіології припадає на різноманітні харчові алергени: молочні продукти, яйця, ракоподібні, риба, горіхи, соя, пшениця, арахіс. Іншим проявом цієї патології є синдром «пилок – рослинна їжа», поширеність якого становить 2-70% залежно від географічного регіону. Ця патологія проявляється спектром симптомів – від ізольованих орофарингеальних ознак до анафілактичного шоку. Завдяки молекулярний алергодіагностиці ризик можна оцінювати індивідуально.

Особливості виникнення алергії можна пояснити на прикладі групи nsLTP-білків, які є переносниками ліпідів: ці білки є стійкими до нагрівання та переварювання, локалізуються на шкірці фруктів/овочів. Алергічні реакції також виникають у разі вживання вже приготовлених та оброблених харчових продуктів, що асоціюється з розвитком системних реакцій на додаток до синдрому оральної алергії. Клінічна експресія сенсибілізації до білків LTP надзвичайно мінлива, може коливатися від тривалої безсимптомної сенсибілізації до тяжкої анафілаксії. У деяких пацієнтів, які сенсибілізовані до білків LTP, клінічні симптоми харчової алергії виникають лише за таких провокувальних факторів, як фізичне навантаження, прийом нестероїдних протизапальних засобів або хронічна кропив'янка (ХК). Алергія може сформуватися до білків зберігання (запасних білків); останні є стійкими до нагрівання та переварювання, локалізуються переважно в насінні/горіхах, ядрах. Алергічні реакції розвиваються навіть у разі вживання в їжу термічно оброблених продуктів; характерним є розвиток перехресної реактивності щодо неспоріднених горіхів і насіння, ймовірність її розвитку збільшується з віком.

На окрему увагу заслуговує косенсибілізація до білкових родин у пацієнтів із харчовою алергією, котрі сенсибілізовані щонайменше до одного харчового білка PR-10, запасного білка чи неспецифічного білка для перенесення ліпідів. Доведено, що 34% хворих, які сенсибілізовані до одного/декількох харчових компонентів PR-10, є також чутливими до одного/декількох запасних білків, а 16% пацієнтів – до білків LTP. У літературі описано клінічний синдром «пилок – рослина їжа», котрий провокують білкові сімейства алергенів, алергени пилку та харчові молекулярні алергени. Косенсибілізація спостерігається між різними білками зберігання арахісу (Ara h1, 2, 3 та 6). Ara h2 показав кращу діагностичну точність при алергії на арахіс порівняно із застосуванням екстракту алергену. Подібна ситуація щодо застосування інших алергомаркерів: виявлення Jur r1 є кращим діагностичним тестом, аніж застосування екстрактів алергену для діагностики алергії до волоського горіха, Ana o3 – до горіхів кеш'ю, Ses i1 – до кунжуту, Fag e3 – до гречки. Молекулярна алергодіагностика надає додаткову інформацію, що може допомогти визначати, чи слід виконувати оральний провокаційний тест для діагностики харчової алергії.

Продовження на стор. 6.

Біластин: ефективність і безпека в лікуванні свербежу

Продовження. Початок на стор. 5.

Доповідачка проілюструвала наведені дані клінічним випадком. Жінка, 30 років, після вживання цукерки з горіхами, пудингу з насінням чіа та персиком відзначила слабкість, запаморочення, генералізований шкірний свербіж, появу кропив'янки, короткочасне знепритомнення та самовільне сечовипускання. За годину до цього вона виступала на сцені, приймала нестероїдні протизапальні препарати через головний біль. В анамнезі життя виявлено декілька епізодів кропив'янки, ангіоневротичного набряку після вживання спецій, горіхів, деяких фруктів. У літній період пацієнтка страждає на сезонний алергічний риніт. Встановлено діагноз харчової алергії, гострої кропив'янки, анафілаксії, LTP-синдрому, сезонного алергічного риніту з полісенсибілізацією. Рекомендовано елімінаційну дієту, фармакологічну терапію при загострені алергічного риніту; пацієнтка підготовлена до застосування набору для надання невідкладної допомоги, включаючи автоінжектор з адреналіном.

Насіння чіа стає поширенішим у Європі завдяки своїм функціональним і харчовим властивостям. Незважаючи на це, мало досліджень зосереджено на їхньому алергічному потенціалі та перехресній реактивності антитіл до білків, які зберігаються в насінні чіа й інших рослинах. Результати досліджень свідчать, що білки насіння чіа структурно подібні до білків насіння кунжуту та фундука; тому споживання насіння чіа може призвести до перехресної сенсибілізації в пацієнтів з алергією на кунжут.

Згідно з положеннями практичних рекомендацій ARIA та EAACI/GA²LEN/EDF/WAO, АГП є першим етапом терапії як алергічного риніту, так і ХК. Нині віддається перевага АГП II покоління перед АГП I покоління через їхню добру ефективність і безпеку, особливості фармакокінетики, відсутність антихолінергічних і седативних побічних ефектів. Відповідно до позиційного документа GA²LEN, застосування АГП I покоління пов'язано з деякими ризиками: зменшенням фази швидкого сну, погіршенням навчання, зниженням ефективності роботи, нещасними випадками в цивільній авіації та дорожньо-транспортними пригодами, випадками смерті внаслідок випадкового/навмисного передозування в немовлят і дітей раннього віку, випадками самогубств у підлітків і дорослих. Експерти рекомендують змінити режим доступу до АГП I покоління: вони мають бути доступні тільки за рецептом, що зробить неможливим самостійне лікування алергічних та інших захворювань. Перевагу варто віддавати неседативним АГП II покоління, що характеризуються значно кращим співвідношенням ризик/користь і широко доступні за конкурентними цінами.

Седативні властивості АГП (сонливість і порушення працездатності) пов'язані з пригніченням гістамінових (H_1) рецепторів у центральній нервовій системі (ЦНС). Окупація H_1-рецепторів ЦНС (H1RO) є показником седативного потенціалу; цей показник використовується консенсус-групою CONGA для класифікації АГП: залежно від показника H1RO всі АГП поділяють на неседативні (<20%), менш седативні (20-50%) та седативні (≥50%). Серед АГП, які належать до неседативних, особливо виділяють біластин та олопатадин (очні краплі): H1RO в них становить близько 0%, тому зазначені ліки відносять до препаратів, які не проникають у ЦНС. Представники седативних АГП, як-от дифенгідрамін і кетотифен, впливають на циркадний цикл сну й бадьорості, затримують виникнення фази швидкого сну чи скорочують час сну. Сонливість і порушення працездатності спостерігаються на наступний день як післядія.

Найдоцільнішим є застосування біластину – АГП II покоління, що був синтезований у 2010 р. За результатами японського дослідження, тривале лікування біластином (20 мг 1 р/добу протягом 52 тиж) є безпечним і добре переноситься у хворих на ХСК/свербіж, пов'язані зі шкірними захворюваннями. Біластин зменшував симптоми захворювання на ранніх етапах лікування, його ефективність зберігалася протягом усього курсу терапії. На вітчизняному фармацевтичному ринку біластин представлений препаратом Ніксар, ефективним у симптоматичному лікуванні алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки. Ніксар характеризується швидким початком (протягом 1 год) та значною тривалістю дії (24 год).

Доцент кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Артемій Євгенійович Богомолов представив доповідь «Синдром шкірного свербежу в практиці алерголога». На початку виступу він нагадав онлайн-слухачам дефініцію свербежу, згідно з якою це неприємне відчуття в шкірі, котре супроводжується безперервною потребою в повторному її механічному подразненні. Дані щодо епідеміології свербежу вкрай обмежені. Гострий свербіж шкіри трапляється в загальній популяції у 8-9% випадків, хронічний свербіж – у 13,5%.

Свербіж належить до найпоширеніших дерматологічних скарг, може бути симптомом загального (системного) чи локального (шкірного) захворювання. Свербіж негативно впливає на загальний стан і якість життя пацієнтів, зумовлюючи безсоння, тривожність, у тяжких випадках може призводити до депресії та суїцидальних думок.

Виникнення свербежу пов'язане з механічною, термічною, електричною чи хімічною стимуляцією безмієлінових нервових волокон, які розташовані на межі епідермісу та дерми, в сосочковому шарі шкіри. Активація останніх відбувається безпосередньо чи опосередковано, шляхом звільнення різноманітних медіаторів: гістаміну, серотоніну, протеаз, цитокінів, опіатів, нейропептидів. Механізм появи свербежу такий: спочатку це відчуття виникає в ділянці шкірних нервів, а потім С-волокнами нервовий імпульс передається в спинний мозок і кору головного мозку. Якщо свербіж наявний тривалий час, то в корі головного мозку формується вогнище патологічного збудження: свербіж із захисної реакції перетворюється на стандартну реакцію шкіри на різні зовнішні та внутрішні подразники. У відповідь на тривале розчухування змінюється стан периферичних нервових рецепторів, що призводить до зниження порогу сприйняття свербіння. При цьому формується хибне коло, наявність якого й пояснює труднощі терапії свербежу.

Свербіж супроводжує різноманітні патології, як-от шкірні захворювання (коросту, педикульоз, атопічний та алергічний дерматит, екзему, мікози, псоріаз, червоний плоский лишай), алергічні й автоімунні нозології, хвороби нирок і печінки (біліарний цироз печінки, позапечінковий холестаз, гепатити), захворювання крові (залізодефіцитну анемію, істинну поліцитемію, лімфогранулематоз, лейкоз, мастоцитоз), ендокринні порушення (цукровий діабет, гіпер- і гіпотиреоз, клімакс, гіперпаратиреоз), злоякісні новоутворення, інфекційні й паразитарні хвороби (ВІЛ-інфекцію, гельмінтози), неврологічні та психічні захворювання. Свербіння може виникати в специфічних ситуаціях: прийом декількох препаратів (фенотіазини, еритроміцин, анаболічні стероїди, естрогени), в дітей, осіб старечого віку, вагітних.

Фізіологічний свербіж є несильним, нетривалим, виникає у відповідь на подразники навколишнього середовища (повзання комах, тертя, зміну температури) та зникає після усунення його причин. Патологічний свербіж є інтенсивним, супроводжується глибоким пошкодженнями шкіри, перебігає у вигляді пароксизмів із вираженими невротичними порушеннями, неадекватними реакціями, порушенням сну, пов'язаний із дерматозами/соматичною патологією та викликає сильну потребу позбутися його шляхом розчухування або іншими способами.

У разі свербежу необхідно оцінити час його виникнення (нічний, денний, постійний, сезонний), інтенсивність (ступінь травмування шкіри внаслідок розчухування), перебіг (легкий, тяжкий), поширеність (локалізований, генералізований), локалізацію та характер (глибокий, поверхневий, поколювання, слабке печіння, повзання мурашок, пекучий), наявність провокувальних факторів. Системний свербіж характеризується ураженням різних систем і органів, за винятком шкірних причин (холестаз, захворювання нирок, мієлопроліферативні розлади, гіпертиреоз), він виникає за участю ЦНС без залучення в процес периферичних нервових закінчень. Психогенний свербіж зумовлений розладами психіки: його діагностують при обсесивно-компульсивних і соматичних розладах, депресії, тривозі, психозі, вживанні наркотичних речовин. Неврогенний свербіж зумовлений пошкодженням центральних або периферичних нервів (постгерпетична невралгія, брахіорадіальний свербіж).

При фізикальному огляді можна виявити ознаки захворювань, які спричинили свербіж. На шкірі в результаті розчухування можуть локалізуватися екскоріації (лінійні скоринки), кров'янисті кірочки, пігментація, ліхеніфікація, рубці. Внаслідок розчухування вторинно розвиваються піодерміти (імпетиго, фолікуліт, фурункули), вільний край нігтьових пластинок сточується, нігті мають вигляд полірованих.

Терапія свербежу є одночасно давньою та сучасною проблемою. Тяжкий перебіг, неефективність загального й зовнішнього лікування диктують необхідність застосовувати індивідуальний підхід до усунення свербежу з урахуванням виявлених етіопатогенетичних механізмів. За рекомендаціями EDF (2011), терапія свербежу ґрунтується на загальних принципах, етіотропному лікуванні причинних захворювань, симптоматичній фармакотерапії. Остання передбачає застосування топічних (місцеві анестетики, глюкокортикоїди (ГК), капсаїцин, антагоністи опіатних рецепторів, інгібітори кальциневрину) та системних (АГП, мембраностабілізатори, ГК, антагоністи опіатних і серотонінових рецепторів, габапентин і прегабалін, антидепресанти, модифікатори лейкотрієнів, циклоспорин А) засобів, ультрафіолетову фототерапію.

Сучасними принципами лікування алергодерматозів є: виведення причинно-значущих алергенів (дієта, режим), фармакотерапія, зовнішня терапія, алергеноспецифічна імунотерапія, навчання пацієнтів та їхніх родичів, профілактика. Загальні заходи терапії свербежу передбачають елімінацію алергенів та інших тригерів, перебування в прохолодному середовищі, уникання перегрівання, використання кондиціонерів, приймання прохолодних ванн. Рекомендується відмовитися від одягу із синтетичних і вовняних матеріалів, уникати речовин, які подразнюють шкіру (мило, мийні засоби з низьким pH-фактором), не вживати алкоголю та кофеїну, зволожувати шкіру після душу. Системна фармакотерапія при алергодерматозах заснована на призначенні АГП, ГК, мембраностабілізувальних препаратів, антибіотиків, седативних та інших психотропних засобів, препаратів із різних груп для корекції супутніх захворювань.

Відповідно до результатів досліджень, при лікуванні ХК більшість пацієнтів звертає увагу на якість і швидкість подолання свербежу: свербіння чи фізичний дискомфорт залишаються невирішеною проблемою для 69% респондентів. Ефективним способом усунення цього симптому може бути застосування АГП II покоління, а саме біластину. На відміну від АГП I покоління, застосування котрих супроводжується значними побічними діями (зниження уваги, пам'яті та пізнавальної здатності, сухість у роті, затримка сечі, синусова тахікардія, збільшення апетиту та маси тіла, інтервалу QT, постуральна гіпотензія, аритмія), біластин не має зазначених недоліків. З огляду на опубліковані дані щодо інших АГП I та II поколінь, біластин у дозі 20 мг демонструє найменшу здатність до зв'язування з церебральними H_1-рецепторами. Ефективність інгібування свербежу за допомогою біластину оцінюють у 82% порівняно з початковим рівнем. Біластин має оптимальний профіль для лікування ХСК; окрім значного поліпшення якості життя в пацієнтів із ХСК, екземою та пруриго, біластин сприяв зменшенню вираженості симптомів, поліпшенню денної активності та сприйняття пацієнтом шкірного свербежу.

Доповідач звернув увагу слухачів на препарат біластину Ніксар, який є неседативним АГП для симптоматичного лікування кропив'янки. Він призначається по 1 таблетці (20 мг) 1 р/добу за 1 год до чи 2 год після прийому їжі. Ніксар має швидкий початок (60 хв) і значну тривалість дії – 24 год. Препарат має добрий профіль безпеки: ймовірність виникнення побічних ефектів дорівнює такому в разі прийому плацебо. Ніксар не провокує появи сонливості та стомлюваності, не подовжує інтервал QT.

Шкірний свербіж залишається частою та нерідко тяжко вирішуваною проблемою. Його лікування потребує комплексного й індивідуального підходу, а включення біластину до схеми терапії може значно покращити стан пацієнтів.

Підготувала ***Тетяна Можина***

ЗМІСТ

АЛЕРГОЛОГІЯ

Біластин: ефективність і безпека в лікуванні свербежу
В.В. Чоп'як, І.В. Гогунська, А.Є. Богомолов 5-6

Порівняння назального спрея мометазону фуроату й інтраназальної гліциризинової кислоти в пацієнтів з алергічним ринітом: попереднє дослідження в клінічній практиці
І.В. Гогунська 13-14

Алергічний риніт: як розширити можливості терапії?
О.М. Радченко 17

Хронічна кропив'янка: міфи та факти в практиці алерголога
А.Є. Богомолов 18-19

Сучасні аспекти діагностики та лікування алергологічних захворювань
Є.М. Дитятковська, О.О. Наумова, В.Д. Бабаджан та ін. 21-22

Що нового в алергології? Підсумки наукової зустрічі AAAAI-2021 23

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 7, 57, 69

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Консенсус експертів щодо лікування пацієнтів із ТГВ згідно з сучасними світовими рекомендаціями 8-9

Основні причини гострих і рекурентних тонзилітів: можливості сучасної діагностики
Ф.І. Лапій 25

НЕВРОЛОГІЯ

Гострий біль при спондильозі спини та шиї: можливості сучасної топічної терапії
О.Є. Коваленко 26-27

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Ендотеліальна дисфункція: головний фактор SARS-CoV-2 (COVID-19)? 28-29

Постковідний синдром: практичні запитання сімейних лікарів і відповіді спеціалістів
І.О. Мітюряєва 31-32

Ведення амбулаторних пацієнтів із COVID-19: стислий огляд доказової бази
A. Cheng, D. Caruso, C. McDougall 33-35

Імунсил® D3: інноваційний підхід до зміцнення імунітету
С.В. Зайков 36-37

COVID-19 і венозний тромбоемболізм: актуальні питання сьогодення. Чи можливий міждисциплінарний консенсус?
О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай, С.О. Дубров 38-39

Профілактика цереброваскулярних захворювань серед пацієнтів, які перенесли COVID-19 40

«Я в депресії чи це постковідна втома?»
В.І. Коростій 41

Додаткові терапевтичні можливості кардіопротекції при COVID-19 45-46

НОВИНИ МОЗ

Максим Степанов: «Ковідний сертифікат може бути запущений в Україні до 1 липня»

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) спільно з Міністерством цифрової трансформації та Національною службою здоров'я опрацьовують упровадження ковідних сертифікатів. Це робоча назва внутрішнього документа, який міститиме дані про вакцинацію, зроблені негативні ПЛР-тести чи про одужання від коронавірусної хвороби (COVID-19). Документ розробляється з урахуванням вимог Digital Green Certificate Єврокомісії та Smart Vaccination Certificate Всесвітньої організації охорони здоров'я. Його мета – вільне та безпечне пересування громадян під час пандемії коронавірусу. Дані вноситимуть через електронну систему охорони здоров'я, а сам сертифікат можна буде отримати в лікаря чи згенерувати в додатку чи на порталі «Дія».

До впровадження ковідних сертифікатів українці, яким зробили дві дози щеплення, за запитом зможуть отримати паперове Міжнародне свідоцтво про вакцинацію (за потреби його пред'явлення при перетині державного кордону), котре наразі є чинним.

Міністр охорони здоров'я України Максим Степанов розповів, що документ планують розробити в найкоротші терміни. Сертифікат може бути доступний вже з 1 липня.

«Вважаю, що нам це треба запускати всередині країни в максимально стислі терміни, якщо не в червні, то щоб із 1 липня він у нас на повну запрацював», – наголосив міністр під час внутрішньої презентації.

«Ми потенційно знаємо, які дані вноситимуть у ковідні сертифікати в європейських країнах, навколо цього наразі триває дискусія. Моє бачення – нам треба давати можливість унести всі необхідні дані, робити свій український сертифікат, який потім буде інтегрований із сертифікатами Європейського Союзу», – пояснив М. Степанов.

За його словами, запуск внутрішнього ковідного сертифіката супроводжуватиметься певними перевагами для його власників. У такий спосіб українці будуть зацікавлені в тому, щоб перевірятися на інфікування вірусом SARS-CoV-2 за появи перших симптомів і не займатися самолікуванням. «Як ви знаєте, в нас гостро стоїть проблема самолікування. Є велика кількість людей, про яких ми не знаємо, чи хворіли вони на COVID-19. Якщо в них була легка форма хвороби, то багато з них просто сиділи вдома, не зверталися до лікаря й не робили тести. Якщо буде внутрішній сертифікат, який даватиме відповідні переваги за наявності зроблених тестів, це буде як додатковий стимул не займатися самолікуванням», – резюмував міністр.

За матеріалами прессслужби МОЗ України: https://moz.gov.ua

Консенсус експертів щодо лікування пацієнтів із ТГВ згідно з сучасними світовими рекомендаціями

Л.М. Чернуха[1] та члени робочої групи: І.М. Гудз[2], І.І. Кобза[3], М.В. Костилєв[1], Л.Ф. Матюха[4], А.О. Никоненко[5], О.С. Никоненко[6], П.І. Нікульников[1], Ю.Г. Орел[3], О.М. Пархоменко[7], О.О. Сергєєв[8], О.М. Скупий[9], Б.М. Тодуров[10], Я.В. Хребтій[9]

[1] ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», м. Київ
[2] Івано-Франківський національний медичний університет
[3] Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
[4] Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ
[5] ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
[6] Запорізький державний медичний університет
[7] ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ
[8] КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова»
[9] КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова»
[10] ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) є одним із найпоширеніших серцево-судинних захворювань. За світовими даними, ВТЕ трапляється в 1-2 осіб на 1000 населення щороку [1-6]. ВТЕ – поняття, що об'єднує тромбоз глибоких вен (ТГВ), тромбоз поверхневих вен нижніх кінцівок і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). У більшості випадків ці дві нозологічні форми є патогенетично пов'язаними, й загалом ВТЕ має розглядатись як хронічне, часто рецидивне захворювання [7]. Останніми роками завдяки напрацюванню нової доказової бази застосування прямих вітамін-К-незалежних пероральних антикоагулянтів було переглянуто підходи до лікування хворих на ВТЕ [8-14]. Ці зміни знайшли відображення в клінічних настановах Європейського товариства кардіологів (ESC), Національного інституту здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE), Європейського товариства судинної хірургії (ESVS) та ін., що діють у розвинених країнах [15-19].

У цьому документі експерти робочої групи сфокусувалися на загальних питаннях діагностики й антикоагулянтної терапії ТГВ й адаптували сучасні світові підходи, викладені в наведених вище настановах, до вітчизняних умов [15-28].

Зазвичай в Україні пацієнт із маніфестним ТГВ звертається зі скаргами до сімейного лікаря, хірурга чи іншого спеціаліста, а судинний хірург установлює остаточний діагноз і призначає лікування. Потім пацієнт може повертатися під нагляд сімейного лікаря чи хірурга для контролю продовженого лікування, проте щоразу рішення про зміну чи припинення терапії ТГВ приймає судинний хірург з урахуванням кожної конкретної клінічної ситуації (рис. 1). Отже, ВТЕ – мультидисциплінарна проблема, що потребує активної участі сімейних лікарів, загальних хірургів та інших спеціалістів, а уніфікований підхід і послідовність лікування забезпечать найкращі результати.

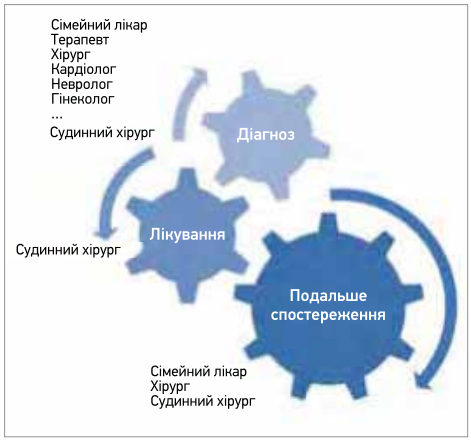


Рис. 1. Мультидисциплінарний підхід у діагностиці та лікуванні ТГВ

Тому в розробленні цього консенсусу брали участь експерти в зазначених напрямах медицини.

На засіданні робочої групи було визначено необхідність внесення розроблених у консенсусі алгоритмів (рис. 2) до оновленого Національного мультидисциплінарного керівництва з діагностики та лікування ТГВ під егідою Асоціації судинних хірургів, флебологів та ангіологів України в співпраці з експертами різних спеціальностей [20].

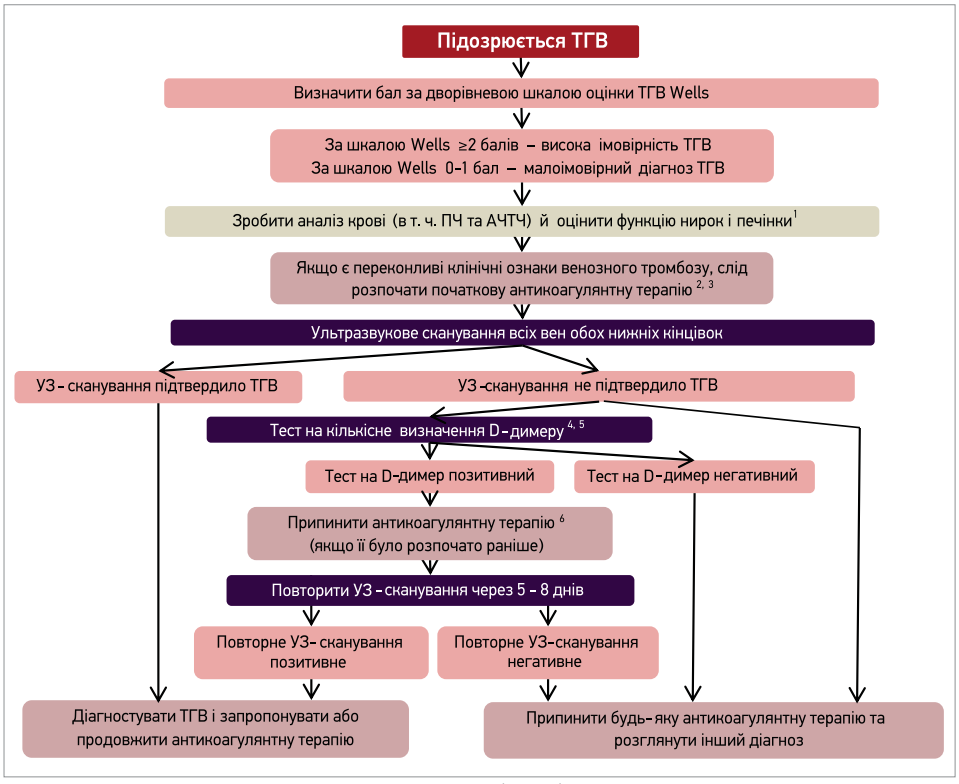


Рис. 2. Алгоритм ведення пацієнта з підозрою на ТГВ

Примітки. [1] Слід виконати вихідний аналіз крові, оцінити функцію нирок і печінки, ПЧ та АЧТЧ, але починати антикоагулянтну терапію до отримання результатів. [2] Якщо можливо, слід обрати антикоагулянт, який можна буде продовжити в разі підтвердження ТГВ. [3] Антикоагулянти прямої дії та деякі НМГ серед зареєстрованих не мають показань «підозра на ТГВ». [4] Рішення щодо тесту на D-димер приймається залежно від клінічної ситуації. Зверніть увагу, що під час діагностики потрібен лише 1 тест на D-димер. [5] Слід розглянути поріг, скорегований за віком, пацієнтам віком >50 років. [6] В окремих категорій пацієнтів із факторами ризику тромбозу можна розглянути призначення/продовження антикоагулянтної терапії тривалістю до уточнення діагнозу.

Складність діагностики ТГВ полягає в тому, що половина випадків розвиваються без клінічних симптомів, а якщо симптоми наявні, то вони можуть бути неспецифічні.

При виникненні підозри на ТГВ нижньої кінцівки, зумовленої, зокрема, скаргами на набряк і неприємні відчуття в нижній кінцівці чи біль, необхідно:

1. Ретельно зібрати анамнез.

1.1. Потрібно звертати увагу на наявність таких факторів ризику:

- тромбоз вен або ТЕЛА в анамнезі;
- інфекційне (в т. ч. вірусне) захворювання;
- серцева недостатність;
- ожиріння;
- застосування пероральних контрацептивів або замісної гормональної терапії з використанням естрогену;
- вагітність;
- іммобілізація (ліжковий режим, переліт, переломи);
- хірургічні втручання;
- онкологічні захворювання;
- спадкова тромбофілія або епізоди тромбозу в близьких родичів.

N.B. Усі фактори ризику чи їх відсутність мають бути задокументовані. Вони визначають тривалість антикоагулянтної терапії (не менш ніж 3 міс і до необмеженого часу).

2. Провести фізикальне обстеження.

2.1. Найпоширенішими ознаками ТГВ є набряк, біль, неприємні відчуття в кінцівці (симптоми можуть бути відсутні чи виражені незначно).

N.B. Лише цих симптомів недостатньо для встановлення остаточного діагнозу, він має бути підтверджений одним з об'єктивних методів.

3. Оцінити клінічну ймовірність ТГВ за дворівневою шкалою Wells (табл.) разом із результатами ультразвукового дослідження (УЗД) вен нижніх кінцівок і тесту на рівень D-димеру та розглянути відповідне лікування.

3.1. Оцінка 2 та більше балів за шкалою Wells свідчить про ймовірний діагноз ТГВ.

3.2. Оцінка 0-1 балів за шкалою Wells свідчить про малоймовірний діагноз ТГВ (ризик ТГВ ≤5%).

Таблиця. **Шкала Wells [23]**

Клінічна характеристика	Бали
Активний рак (лікування триває наразі протягом 6 міс або паліативне)	1
Параліч, парез або нещодавня іммобілізація нижніх кінцівок гіпсовою пов'язкою	1
Ліжковий режим протягом 3 днів або більше чи велика хірургічна операція протягом 12 тиж, яка потребує загальної чи регіональної анестезії	1
Локалізована болючість уздовж проєкції розташування глибоких вен нижньої кінцівки	1
Набряк усієї кінцівки	1
Набряк гомілки принаймні на 3 см більше, ніж на безсимптомній кінцівці	1
Пастозний набряк, обмежений симптомною кінцівкою	1
Колатеральні поверхневі вени (не варикозні)	1
Раніше підтверджений ТГВ	1
Альтернативний діагноз має таку саму ймовірність, як і ТГВ	-2

N.B. Оскільки існує суттєва ймовірність хибнонегативного результату при оцінюванні за шкалою Wells, сама лише шкала не має використовуватись як єдиний метод підтвердження чи виключення діагнозу ТГВ.

4. Виконати УЗД вен обох нижніх кінцівок.

N.B. УЗД вен усієї нижньої кінцівки є технічно складнішою процедурою порівняно з компресійним УЗД у декількох точках, але має переваги у виявленні дистального ТГВ (литки).

5. Для підтвердження за необхідності (наприклад, результати УЗД непереконливі) – виконати тест на визначення D-димеру.

N.B. Тест на D-димер оцінюється як позитивний у разі значень >0,5 мкг/мл (500 нг/мл, або 500 мкг/л) FEU (одиниць еквівалентності фібриногену). В осіб віком >50 років верхня межа норми розраховується як вік×10 нг/мл або мкг/л.

N.B. D-димер є продуктом розщеплення фібрину внаслідок природного тромболізису, що активується одночасно

із запуском тромбоутворення. Тест на D-димер є високочутливим, але його специфічність є низькою. Підвищені рівні D-димеру спостерігаються не лише в разі тромбозу, а й у деяких інших випадках (наприклад, інфекційне захворювання, в т. ч. COVID-19, запалення тяжкого ступеня, онкологічне захворювання, травми, хірургічне втручання, вагітність).

6. Слід розпочати початкову антикоагулянтну терапію (див. п. 9) ще до отримання результатів тесту на D-димер і до проведення подальших досліджень, якщо є переконливі клінічні ознаки венозного тромбозу.

7. Оцінити результати УЗД та тесту на D-димер.

7.1. Якщо УЗД виявило ТГВ:

7.1.1. Розпочати антикоагулянтну терапію (чи продовжити, якщо застосування антикоагулянтів було розпочато раніше) (див. п. 9).

7.2. Якщо УЗД не виявило ТГВ й отримано позитивний результат тесту на D-димер:

7.2.1. Варто припинити застосування антикоагулянту, якщо антикоагулянтна терапія була розпочата у зв'язку з підозрою на ВТЕ раніше.

N.B. В окремих категорій пацієнтів високого ризику тромбозу можна розглянути призначення (чи продовження застосування) антикоагулянтної терапії до уточнення діагнозу (наприклад, підтвердження тромбофілії).

7.2.2. Запропонувати повторне УЗД через 5-8 днів:

7.2.2.1. Якщо повторне УЗД виявило ТГВ, слід розпочати антикоагулянтну терапію (див. п. 9).

7.2.2.2. Якщо повторне УЗД не виявило ТГВ:

- поясніть пацієнту, що діагноз ТГВ є малоймовірним;
- розгляньте альтернативні діагнози;
- розробіть сумісно з пацієнтом план подальшого обстеження.

7.3. Якщо УЗД не виявило ТГВ та результати тесту на D-димер у межах норми:

- варто припинити застосування антикоагулянту, якщо антикоагулянтна терапія була розпочата у зв'язку з підозрою на ВТЕ раніше;
- поясніть пацієнту, що діагноз ТГВ є малоймовірним;
- розгляньте альтернативні діагнози;
- розробіть сумісно з пацієнтом план подальшого обстеження.

N. B. Якщо виконання УЗД та/або проведення тесту на D-димер неможливе, за наявності клінічних ознак венозного тромбозу слід розпочати початкову антикоагулянтну терапію (див. п. 9) та виконати обстеження в найближчий можливий час (за отримання результатів обстежень необхідно діяти згідно з п. 7).

8. Якщо пацієнт має ознаки ТЕЛА (наприклад, біль у грудях, задишку, кровохаркання, характерні зміни на електрокардіограмі, підвищені серцеві біомаркери) необхідно провести додаткові обстеження для підтвердження чи виключення діагнозу ТЕЛА.

N.B. Економічно недоцільно проводити рутинний пошук ТЕЛА в пацієнтів без відповідних симптомів. Хоча виключення прихованої безсимптомної ТЕЛА має користь для пацієнтів із ТГВ, оскільки поява симптомів ТЕЛА після початку лікування може бути розцінена як неефективність антикоагулянтної терапії та призвести до невиправданої інтенсифікації лікування чи необґрунтованого встановлення кава-фільтра. Пацієнти з прихованою ТЕЛА мають більшу ймовірність розвитку рецидиву ТЕЛА, ніж пацієнти з ТГВ без ТЕЛА. Крім того, навіть прихована ТЕЛА може призводити до розвитку легеневої гіпертензії.

9. Початок антикоагулянтної терапії ТГВ.

9.1. При виборі антикоагулянтної терапії варто враховувати ризики кровотечі, протипоказання, супутню терапію, вподобання пацієнта, супутні захворювання та стани.

9.2. Починати антикоагулянтну терапію за підозри на ТГВ доцільно тим препаратом, який пацієнт отримуватиме після підтвердження ймовірного діагнозу ТГВ/ТЕЛА (див. п. 9.4).

9.3. Якщо відсутні протипоказання до початкової антикоагулянтної терапії, слід розпочинати її негайно, але перед початком застосування антикоагулянтної терапії доцільно виконати загальний аналіз крові й визначити такі показники згортання, як протромбіновий час (ПЧ) і активований частковий тромбопластиновий час – АЧТЧ (за неможливості виконання перелічених тестів розглянути визначення часу згортання крові за Лі-Уайтом), оцінити функцію нирок і печінки.

9.3.1. Не слід очікувати результатів лабораторних обстежень перед застосуванням антикоагулянту.

9.3.2. Перегляньте терапію пацієнта після отримання результатів лабораторних обстежень.

9.4. Пацієнтам із підтвердженим ТГВ або ТЕЛА пропонуйте ривароксабан або апіксабан.

9.4.1. За неможливості використання ривароксабану й апіксабану рекомендується застосовувати:

9.4.1.1. Низькомолекулярні гепарини – НМГ (доцільно через 5 днів розглянути перехід із НМГ на ривароксабан, або апіксабан, або дабігатран) або

9.4.1.2. НМГ щонайменше 5 днів одночасно з антагоністом вітаміну К (АВК) із переходом на монотерапію АВК після досягнення цільового міжнародного нормалізованого відношення (щонайменше два послідовні результати визначення в діапазоні 2,0-3,0).

9.4.2. Не застосовуйте нефракціонований гепарин з АВК для лікування ТГВ або ТЕЛА, крім окремих випадків пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок, або дуже високого ризику кровотечі, або ТЕЛА, що потребує оперативного втручання чи тромболітичної терапії.

10. Вибір тривалості призначення антикоагулянтної терапії.

10.1. У разі призначення терапії необхідно обговорювати з пацієнтом важливість дотримання режиму терапії та її тривалості для зниження ризику розвитку ускладнень і загального прогнозу.

10.2. Тривалість антикоагулянтної терапії слід визначати вже під час старту лікування, спираючись на виявлені та задокументовані причини тромбозу або їх відсутність й оцінку співвідношення користі від застосування антикоагулянту з геморагічними ризиками проти ризику рецидиву після припинення терапії:

10.2.1. Пацієнтам із ТГВ будь-якої локалізації чи ТЕЛА, спровокованими тимчасовим фактором високого ризику (оперативне втручання під загальною анестезією тривалістю понад 30 хв, тривала іммобілізація (≥3 діб, лише з «привілеями ванної кімнати») тощо), розглядайте призначення антикоагулянтної терапії тривалістю від 3 до 6 міс.

10.2.2. Розглядайте продовження антикоагулянтної терапії в пацієнтів із ТГВ або ТЕЛА, спровокованими персистентним фактором високого ризику (наприклад, онкологічне захворювання, неспецифічний виразковий коліт, антифосфоліпідний синдром тощо), допоки присутній провокуючий фактор, але не менш ніж 3-6 міс.

10.2.3. У пацієнтів із неспровокованими ТГВ або ТЕЛА (що не були спровоковані тимчасовим або персистентним фактором високого ризику) розглядайте призначення постійної (тривалої, без запланованої дати закінчення) антикоагулянтної терапії.

N. B. Одночасно проводиться ретельне обстеження й моніторинг пацієнта щодо раніше не виявлених факторів ризику, котрі перевели би його в групу з персистентним фактором високого ризику з відповідною тривалістю терапії.

N.B. Поясніть пацієнтам із неспровокованими ТГВ або ТЕЛА та низьким ризиком виникнення кровотечі, що переваги продовженої антикоагулянтної терапії переважають над ризиками.

10.3. Активно впливайте на фактори ризику кровотечі, що піддаються модифікації.

10.4. Розгляньте оцінку ризику кровотечі за шкалою HAS-BLED та обговоріть припинення антикоагулянтної терапії після щонайменше 3-6 міс при оцінці ≥4 балів, якщо фактори ризику кровотечі неможливо модифікувати.

N.B. Не покладайтеся суто на шкали оцінки ризиків при визначенні необхідності продовження антикоагулянтної терапії.

10.5. Проводьте переоцінку загального стану здоров'я пацієнта, ризиків рецидиву та кровотечі, супутніх станів і терапії з визначеною періодичністю (принаймні 1 раз на рік) в осіб, які приймають постійну антикоагулянтну терапію.

11. Розглядайте амбулаторне лікування ТГВ для всіх пацієнтів, окрім:

- осіб із супутньою гемодинамічно нестабільною ТЕЛА та хворих на ТЕЛА, котрі потребують дообстеження;
- осіб із розповсюдженим тромбозом проксимальної локалізації із загрозою розвитку флегмазії;
- вагітних;
- пацієнтів із протипоказаннями до антикоагулянтної терапії;
- пацієнтів із коморбідностями, котрі потребують госпіталізації;
- хворих, які проживають у місцевостях, віддалених від закладів охорони здоров'я, чи з обмеженими можливостями звернення до закладів охорони здоров'я;
- хворих, які перебувають у соціальних умовах, що не сприяють дотриманню режиму терапії вдома;
- осіб без сімейної підтримки.

Для окремих груп пацієнтів, які мають особливості терапії ВТЕ (вагітні, пацієнти з онкологічним захворюванням, із хронічною хворобою нирок, із «тричі позитивним» антифосфоліпідним синдромом, із рецидивом ВТЕ попри адекватну антикоагулянтну терапію та деяких інших), доцільно розробити спеціальні алгоритми лікування та докладно викласти їх у Національному мультидисциплінарному керівництві з лікування та діагностики ВТЕ за найближчого перегляду.

ЛІТЕРАТУРА

1. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. J. Thromb. Haemost. 2014; 12: 1580-90. doi: 10.1111/jth.12698 pmid:25302663.
2. Tagalakis V., Patenaude V., Kahn S., Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. Am. J. Med. 2013; 126: 832. e13-21.
3. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch. Intern. Med. 1998; 158: 585-93. doi: 10.1001/archinte.158.6.585. pmid: 952122.
4. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. J. Thromb. Thrombolysis. 2016; 41: 3e14.
5. Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J. Thromb. Haemost. 2005; 3: 1611-7.
6. Huang W., Goldberg R., Anderson F. et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). Am. J. Med. 2014; 127 (829-839): e825.
7. Tran H., Gibbs H., Merriman E. et al. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. Med. J. 2019; 210 (5). doi: 10.5694/mja2.50004.
8. Kakkos S.K., Kirkilesis G.I., Tsolakis I.A. Editor's Choice – efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2014; 48: 565-75.
9. The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 2499-510.
10. Weitz J., Bauersachs R., Beyer-Westendorf J. et al. Two doses of rivaroxaban versus aspirin for prevention of recurrent venous thromboembolism. Rationale for and design of the EINSTEIN CHOICE study. Thromb. Haemost. 2015; 114: 645–50.
11. Agnelli G., Buller H., Cohen A. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 799-808.
12. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 1406-15.
13. Schulman S., Kearon C., Kakkar A. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 2342-52.
14. Schulman S., Kakkar A., Goldhaber S., Schellong S., Eriksson H., Mismetti P. et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation. 2014; 129: 764-72.
15. Mazzolai L., Aboyans V., Ageno W. et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur. Heart J. 2018 Dec 14; 39 (47): 4208-4218. doi: 10.1093/eurheartj/ehx003.
16. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C. et al., The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Respir. J. 2019; 54: 1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019 pmid: 31473594.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic disease: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE Guideline 158. 2020. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ng158.
18. Kakkos S.K. et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2020. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
19. Ortel T., Neumann I., Ageno W. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020 Oct 13; 4 (19): 4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
20. Українські міждисциплінарні клінічні рекомендації з профілактики, діагностики та лікування венозних тромбоемболічних ускладнень (до оновленого Національного мультидисциплінарного керівництва з діагностики та лікування ТГВ. Клінічна флебологія. 2017; 10 (1): 42-79.
21. Настанова 00108. Тромбоз глибоких вен (moz.gov.ua). Настанови на засадах доказової медицини. Створені Duodecim Medical Publications Ltd. https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3011 (дата звернення: 07.04.2021).
22. Jameson L., Fauci A., Kasper D. et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition. 2018. McGraw-Hill Education. eBook. 3530 p.
23. Wells P., Anderson D., Bormanis J. et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet. 1997; 350: 1795-8.
24. Righini M., Van Es J., Den Exter P. et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA. 2014; 311: 1117-24. doi: 10.1001/jama.2014.2135 pmid:24643601.
25. Schouten H.J., Geersing G.J., Koek H.L. et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013 May 3; 346: f2492. doi: 10.1136/bmj.f2492.
26. Monreal M., Ruiz J., Fraile M. et al. Prospective study on the usefulness of lung scan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. Thromb. Haemost. 2001; 85: 771-4.
27. Stein P., Matta F., Musani M., Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. Am. J. Med. 2010; 123: 426-31.
28. Garcia-Fuster M., Fabia M., Furio E. et al. Should we look for silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis? BMC Cardiovasc. Disord. 2014; 14: 178.

КЛЕКСАН®
Еноксапарин

Доведений та передбачуваний захист[1]

Наявність мультидозового флакона[2]

Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями[1]

Шприц-доза з захисною системою голки[3]

SANOFI

Інформація про препарат: Клексан®, розчин для ін'єкцій. КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020 , КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/1 мл, № 2: по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019. **Склад.** Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300).Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечнику свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ В01А В05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загально хірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручання з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очах, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спінальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

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

1. Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.20. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки № 2. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» Україна, 01033, Київ, вул. Жилянська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua

MAT-UA-2001097 (31.12.20)

ЗМІСТ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

XXIII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України: акцент на цитопротекцію та лікування гепатобіліарної дисфункції
І.М. Скрипник, Ю.М. Степанов, Г.В. Осьодло 52-23

Сучасні підходи до діагностики та лікування запальних хвороб товстої кишки в практиці лікаря загальної практики
О.М. Радченко 54-57

Реабілітація хворих із хронічною патологією печінки, які перенесли COVID-19
Л.Л. Пінський 59

Терапевтичний потенціал синбіотика при антибактеріальній терапії респіраторних інфекцій
М.М. Кочуєва, І.І. Грек 61-63

Лікування гострої кишкової інфекції: ніфуроксазид або пробіотик?
О.М. Радченко 64

КАРДІОЛОГІЯ

Нове в терапії підвищення частоти серцевих скорочень
Т.В. Гетьман 43

Що нового в останніх настановах із лікування хронічної серцевої недостатності? 47-48

Бета-блокатори в нових настановах із лікування хронічної серцевої недостатності 51

Місце кардіопротекторної метаболічної терапії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією й ішемічною хворобою серця
О.Л. Рековець 68-69

РЕВМАТОЛОГІЯ

Можливості локальної терапії остеоартриту та болю в нижній частині спини
І.Ю. Головач 49

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

Редакційна колегія

К.М. Амосов, 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. Ковальченко, 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. Пасічніков, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Хобзей, 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»

«Медичний вісник «Здоров'я України XXI сторіччя»©®
Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009
Передплатний індекс: 35272
Представлений в базах даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Головний редактор В'ячеслав Килимчук
Випусковий редактор Галина Теркун
Менеджер із реклами Зоя Мамескул

Літературне редагування / коректура: Анастасія Божко, Ірина Колесник
Дизайн/верстка: Юлія Фітісова, Наталія Дехтяр-Дігузова

Контактні телефони
Редакція ..... +380 (44) 521-86-86
Відділ маркетингу ..... +380 (44) 521-86-93
Відділ передплати ..... +380 (44) 364-40-28

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянець», м. Київ, вул. Олекси Довженка, 3.
Підписано до друку 10.05.2021.
Замовлення № 755569. Тираж 33 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються та не рецензуються.
Тираж із 15.08.2014 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

narivent®

нарівент

ГЛІЦИРИЗИН + МАНІТОЛ

СИНЕРГІЯ ПРОТИНАБРЯКОВОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

- Короткі та довгі курси лікування ефективні при закладеності носа[3]
- Значне покращення та регрес симптоматики при алергічному риніті[4]
- Зручність застосування
- Добре відчуття смаку
- Високий рівень безпеки*

також і для **ДІТЕЙ**

ДОЗУВАННЯ

- По 2 вприскування у кожний носовий хід двічі на день, або згідно рекомендацій лікаря

ПОКАЗАННЯ:

- Назальна обструкція при специфічному (алергічному) або неспецифічному (вазомоторному) риніті
- Гострі та хронічні риносинусити та аденоїдити
- Лікування та профілактика післяопераційних рецидивів носових поліпів
- До- та після операційного лікування патологій носа та приносових пазух

Бібліографія:
1. Cavone Let al. Pharmacology 2012;89(1–2):18–21. 2. Mollica L et al. Chem Biol. 2007;14(4):431–41. 3. Damiani V et al. J Int Med Res. 2012;40(5):1931–41. 4. Mansi et al, Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2014.* Немає данних про побічні ефекти, пов'язані з використанням медичного виробу. Згідно з Інструкцією з використання медичного виробу. Реклама медичного виробу, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також яка розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Сертифікат №РР.143-19 від 04.02.2019 р. дійсний до 03.02.2024.
Рецензент: зав. кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови та шиї ІФНМУ, д.м.н., професор Попович В.І.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу. Виробник: DMG Italia, S.r.l., Італія Уповноважений представник: ТОВ "АРТЕРІУМ ЛТД", Україна. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 06.04.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Порівняння назального спрея мометазону фуроату й інтраназальної гліциризинової кислоти в пацієнтів з алергічним ринітом: попереднє дослідження в клінічній практиці

Алергічний риніт (АР) спричиняється запаленням 2 типу (IgE-опосередкована запальна реакція, котра виникає в результаті впливу причинного алергену), що характеризується функціональним дефектом специфічних для алергенів регуляторних Т-клітин, поляризацією Т-хелперів 2 типу й еозинофільною інфільтрацією слизової оболонки (Greiwe J.C. et al., 2019).

АР часто асоціюється із супутніми захворюваннями, як-от кон'юнктивіт й астма (Kuo C.R.W. et al., 2019), супроводжується типовими симптомами, що включають чхання, водянисту ринорею (передню й задню) та закладеність носа. На думку більшості пацієнтів, утруднене носове дихання є симптомом, який спричиняє найбільший дискомфорт – зниження нюху, порушення сну; крім того, суттєво погіршуються якість життя та повсякденна діяльність (Ciprandi G. et al., 2004, 2005).

Оскільки алергічне запалення є основою симптомів АР, протизапальні препарати є найефективнішим варіантом лікування (Cox L., 2020). Із позитивними результатами та прийнятним профілем безпеки широко використовуються інтраназальні кортикостероїди (Fokkens W.J., 2019). Одним із найчастіше застосовуваних засобів цієї групи є назальний спрей мометазону фуроату (НСМФ), який швидко зменшує алергічне запалення та полегшує симптоми АР (Ciprandi G., Varricchio A., 2018).

Незважаючи на те що профіль безпеки інтраназальних кортикостероїдів є переважно сприятливим, серед пацієнтів існує неприязнь до них – т. зв. кортикостероїдна фобія (Choi E. et al., 2019). Саме тому доцільно шукати інші ефективні та безпечні методи лікування.

Гліциризин – глікозидний алкалоїд, присутній у коренях *Glycyrrhiza glabra* (солодка); складається з однієї молекули гліциризинової кислоти (ГК) – активного компонента, а також двох молекул глюкуронової кислоти. ГК інгібує екстрацелюлярний білок HMGB1 (high mobility group box 1 protein), що бере участь у запаленні (Magna M., Pisetsky D., 2014). У разі застосування ГК істотно знижувався рівень HMGB1 у змивах після промивання носа в дітей з АР і знижувалося вивільнення HMGB1 *in vitro* з культивованих еозинофілів (Cavone L. et al., 2015). Зазначені протизапальні ефекти поліпшують мукоциліарний кліренс, як це було продемонстровано в пацієнтів із хронічним поліпозним ринітом (Passali D. et al., 2017). На тлі застосування ГК також покращувалися ринологічні симптоми в дітей з АР і дорослих із закладеністю носа (Mansi N. et al., 2014, Damiani V. et al., 2012). ГК не виявляє цитотоксичності навіть за високої концентрації та має хорошу фармакологічну переносимість (Sabbadini C. et al., 2019). Наразі ГК доступна у вигляді багатокомпонентного медичного виробу, що містить також манітол (ефективна осмотична молекула проти набряку).

На підставі цих даних L. Gariuc і співавт. (2019) провели проспективне рандомізоване дослідження, в якому порівняли ефективність і безпеку НСМФ й інтраназальної ГК у пацієнтів з АР у клінічній практиці.

Пацієнти та методи

У дослідженні взяли участь 50 амбулаторних пацієнтів (із них 27 чоловіків; середній вік – 37,9±10,72 року), котрі страждали на АР. Діагностику АР проводили згідно із затвердженими критеріями (Wise S.K. et al., 2018), тобто ринологічні алергічні симптоми слід було узгоджувати із задокументованою сенсибілізацією.

У випробування включали чоловіків і жінок віком від 18 до 65 років із діагнозом АР і задокументованими ринологічними симптомами щонайменше протягом 1 міс. Критерії виключення: супутні хронічні захворювання носа; будь-які гострі інфекції верхніх дихальних шляхів; масивний оклюзійний поліпоз порожнини носа; діагностовані муковісцидоз або синдром Картагенера; імунні захворювання та/або імунодефіцит (вроджені чи набуті); клінічні стани (системні захворювання чи інші), що можуть заважати оцінці безпеки й ефективності досліджуваних препаратів.

Первинною кінцевою точкою була демонстрація порівнюваної ефективності ГК із НСМФ щодо поширених симптомів АР (у т. ч. дискомфорту в порожнині носа, закладеності носа, ринореї, свербежу, чхання, втрати чи зниження нюху, хропіння, бронхіального й офтальмологічного дискомфорту, якості життя, якості сну та впливу на повсякденну діяльність), вимірювана за стандартною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).

Вторинними кінцевими точками були:

- зміни результатів назальної ендоскопії (у т. ч. гіпертрофія носових раковин, ринорея, блідість слизової оболонки тощо);
- опір назальних шляхів, оцінений за допомогою передньої активної риноманометрії у вихідному стані та після тесту з деконгестантом (Ciprandi G. et al., 2004);
- вплив лікування на якість життя, якість сну та здатність виконувати повсякденну діяльність;
- переносимість і комплаєнс;
- будь-які несприятливі події.

Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:1 на дві групи:

- група НСМФ (по 2 впорскування в кожну ніздрю на добу протягом 60 днів);
- група ГК (по 2 впорскування в кожну ніздрю на добу протягом 60 днів).

Стан пацієнтів оцінювали на початку дослідження (Т0), через 30 (Т1) і 60 (Т2) днів. Хворі могли застосовувати за потреби інтраназальні деконгестанти та/або системні антигістамінні препарати; їх використання реєстрували й оцінювали.

Результати

Усі учасники завершили дослідження. Комплаєнс був хорошим у всіх пацієнтів, переносимість – хороша в 79% пацієнтів із НСМФ і 92% хворих із ГК. Про клінічно значущі побічні явища не повідомлялося.

Міжгруповий аналіз

На початковому етапі (Т0) групи учасників не були однорідними за ендоскопічними ознаками: ринореєю та блідістю слизової оболонки (обидві ознаки частіше спостерігалися в групі ГК), опором назальних дихальних шляхів (був більшим у групі ГК) та офтальмологічним дискомфортом (тяжчі прояви в групі ГК).

Через 30 днів (Т1) не було суттєвої різниці між групами щодо використання деконгестантів й антигістамінних препаратів, гіпертрофії носових раковин і блідості слизової оболонки, сприйняття нюху та хропіння. Пацієнти групи НСМФ мали значно рідше водянисту ринорею та менший опір назальних дихальних шляхів, аніж пацієнти, котрі отримували ГК.

Через 60 днів (Т2) не було суттєвої різниці між групами щодо використання додаткових лікарських засобів, усіх ендоскопічних ознак і сприйняття дискомфорту в носі, закладеності носа, нюху та хропіння. Пацієнти, котрі отримували НСМФ, мали значно нижчий опір назальних дихальних шляхів і нижче сприйняття тяжкості симптомів ринореї, свербежу, чхання, офтальмологічного дискомфорту, якості життя, якості сну та впливу на повсякденну діяльність, аніж пацієнти з групи ГК.

Внутрішньогруповий аналіз

Група НСМФ: протягом усього періоду лікування спостерігалися суттєві зміни за всіма параметрами, крім ринореї й офтальмологічного дискомфорту. Post hoc аналіз продемонстрував, що існували деякі параметри, котрі несуттєво змінювалися на момент Т1 та/або Т2 (порівняно з базовими значеннями).

Група ГК: протягом усього періоду лікування спостерігалися суттєві зміни за всіма параметрами. Post hoc аналіз продемонстрував, що існували деякі параметри, котрі несуттєво змінювалися на момент Т1 та/або Т2 (порівняно з базовими значеннями).

Обговорення

Запалення 2 типу зумовлює ознаки, симптоми та функціональні порушення в пацієнтів з АР. Саме тому інтраназальні кортикостероїди є ефективним терапевтичним варіантом, оскільки вони можуть покращити клінічну характеристику та відновити роботу носа. У міжнародних рекомендаціях зазначено, що інтраназальні кортикостероїди зазвичай є безпечними (Wise S.K. et al., 2018). Проте багато лікарів, а також пацієнти не підтримують тривалий прийом цих засобів через застереження щодо потенційних побічних ефектів. ГК може бути перспективною альтернативою кортикостероїдам, а також (як було продемонстровано) є ефективною та безпечною (Sabbadini C. et al., 2019; Cavone L. et al., 2015; Passali D. et al., 2017; Mansi N. et al., 2014; Damiani V. et al., 2012).

Це дослідження мало на меті порівняти ГК із популярним інтраназальним кортикостероїдом НСМФ у реальних умовах в амбулаторних пацієнтів, які відвідували ринологічну клініку.

Порівняння між групами демонструє, що не було суттєвої різниці між лікуванням кортикостероїдом і ГК щодо використання деконгестантів і антигістамінних препаратів. Цей результат є клінічно важливим, оскільки демонструє, що обидва способи лікування можуть контролювати АР. Окрім того, не було істотних відмінностей щодо гіпертрофії носових раковин, водянистої передньої й задньої ринореї та блідості слизової оболонки: ці ендоскопічні ознаки відображають інтенсивність запальної реакції. Отже, ці висновки доводять, що як НСМФ, так і ГК зменшують запальні явища. Між групами існувала суттєва різниця щодо впливу на опір назальних дихальних шляхів, але слід зазначити, що такі відмінності були й на початковому етапі.

Що стосується суб'єктивного сприйняття тяжкості симптомів, оціненого за ВАШ, то на тлі застосування НСМФ істотно зменшилося сприйняття симптомів за багатьма параметрами вже через місяць. Однак істотна різниця зникла для деяких симптомів (місцевий дискомфорт, закладеність носа, нюху, хропіння) наприкінці лікування. Цей результат доводить, що кортикостероїди чинять швидший ефект. Але ГК мала порівнюваний вплив на більшість симптомів АР.

Внутрішньогруповий аналіз підтвердив, що НСМФ, як очікувалося, ефективно усуває/зменшує ознаки АР, симптоми та покращує ринологічну функцію (May J.R. et al., 2019). Цікаво, що на тлі застосування препарату, котрий містить ГК, також значно покращилися всі оцінювані параметри; це пов'язано з механізмом дії компонентів препарату – протизапальної активності ГК і протинабрякової дії манітолу (Damiani V. et al., 2012).

Однак у цього дослідження є деякі обмеження:

1) відкритий дизайн;
2) відносно обмежена кількість пролікованих пацієнтів;
3) відсутність оцінки медіатора запалення;
4) дослідження було одноцентровим.

Окрім того, дві групи не були зіставними за деякими параметрами, а отже, висновки варто вважати попередніми.

Висновки

У дослідженні, проведеному в умовах клінічної практики, інтраназальна ГК і манітол істотно покращували назальні ендоскопічні ознаки, сприйняття симптомів і функцію носа в пацієнтів з АР. Окрім того, не було суттєвої різниці між НСМФ і ГК щодо використання додаткових лікарських засобів, ендоскопічних ознак запалення, сприйняття закладеності носа та дискомфорту. Саме тому ГК може бути раціональним терапевтичним варіантом для контролю алергічного запалення.

Продовження на стор. 14.

Порівняння назального спрея мометазону фуроату й інтраназальної гліцирізинової кислоти в пацієнтів з алергічним ринітом: попереднє дослідження в клінічній практиці

Продовження. Початок на стор. 13.

У контексті цього дослідження цікавою та вельми доречною є доповідь **заступника керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів і вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), віцепрезидента Асоціації алергологів України, доктора медичних наук Інни Володимирівни Гогунської** «Назальна обструкція. Чи є вихід?», що прозвучала 2 квітня в рамках українсько-польського конгресу «Інноваційні технології в отоларингології». Інна Володимирівна докладно зупинилася на ролі сигнального протеїну HMGB1 у виникненні будь-якого запалення. Зокрема, HMGB1-молекули взаємодіють із різними рецепторами: TLR (Toll-like receptor) 2 та 4 типу, інтерлейкіном-1 тощо, тобто немає одного рецептора, до якого був би тропний цей протеїн; отже, його неможливо заблокувати на одному типі рецепторів.

Також доведена роль HMGB1 у патогенезі запальних процесів й ушкодження тканин не лише в ЛОР-органах і при алергії, а й у разі:

- гепатитів (Sitia et al., 2007);
- артритів (Ostberg et al., 2008);
- інсульту (Kim et al., 2006; Faraco et al., 2007);
- інфаркту міокарда (Andrassy et al., 2008);
- печінкової та ниркової ішемії (Klune et al., 2008);
- травми, геморагічного й ішемічного шоку (Wang et al., 1999);
- автоімунних захворювань (Klune et al., 2008).

HMGB1 спричиняє активацію макрофагів, активує їхню проліферацію, активує еозинофіли та подовжує їхнє життя, а отже, підтримує запалення (Ulf Andersson et al., 2000).

У дослідженні Leonardo Cavone та співавт. (2015) вивчали рівень HMGB1 у назальному секреті в чотирьох групах учасників: здорові особи, пацієнти з АР, риносинуситом, поліпами. Було продемонстровано, що в трьох групах учасників із риногічною патологією рівень HMGB1 був підвищеним.

Як заблокувати сигнальну активність HMGB1 і зупинити каскад реакції запалення?

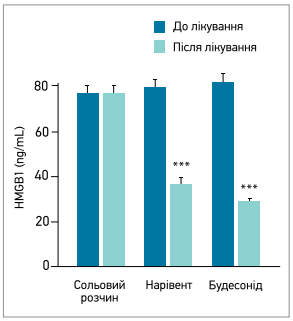


Рис. 1. Пригнічення активності HMGB1

ГК здатна змінювати структуру HMGB1, що спричиняє блокування сигнальної активності цієї молекули. Ця молекула сприяє загибелі еозинофілів і пригнічує утворення кластерів, індукованих HMGB1, у культивованих макрофагах людини (Mollica L. et al., 2007).

Нарівент – медичний виріб з осмотичною дією, протинабрякових і флоголітичним ефектами. Крім ГК, яка чинить таргетну протизапальну дію та пригнічує HMGB1 шляхом специфічного зв'язування цього сигнального протеїну за допомогою вандерваальсівських взаємодій, до складу Нарівенту входить манітол, який чинить швидку місцеву протинабрякову дію.

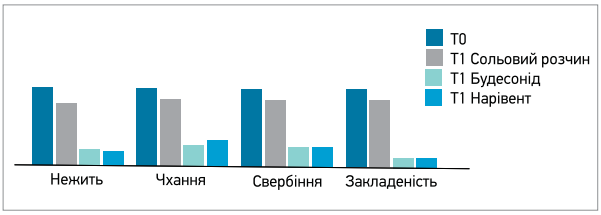


Рис. 2. Регрес симптомів на тлі лікування

Ефективність Нарівенту вивчали в оригінальному дослідженні L. Cavone та співавт. (2015), в якому взяли участь 170 хворих на АР. Пацієнтів рандомізували на три групи терапії: будесонід по 50 мкг 2 р/добу інтраназально; Нарівент по 2 впорскування в кожну половину носа 2 р/добу чи сольовий розчин інтраназально 2 р/добу.

Період спостереження тривав 7 днів. Вимірювали концентрацію HMGB1 у назальному секреті.

Було продемонстровано, що Нарівент має зіставну з будесонідом ефективність щодо пригнічення активності сигнального протеїну HMGB1 (рис. 1).

Що стосується регресування симптомів, то ГК (Нарівент) також продемонструвала зіставну з глюкокортикоїдами (будесонід) ефективність (рис. 2).

Слід зазначити, що ГК чинить пряму противірусну дію. Так, противірусна активність проявляється на стадії адсорбції вірусу, тобто на ранніх етапах вірусного репродуктивного циклу.

ГК запобігає взаємодії вірусів із HMGB1 – процесу, що є необхідним для життєвого циклу вірусу (Зарубаєв В.В. і співавт., 2016).

У дослідженнях було доведено ефективність ГК проти багатьох вірусів, зокрема SARS-асоційованого коронавірусу (Cinatl et al., 2003).

Ще однією важливою особливістю й перевагою Нарівенту є можливість застосовувати його у вагітних і жінок у період лактації, а також у дітей віком від 1 року.

Підготувала ***Наталя Нечипорук***

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць –150 грн
- на 3 місяці – 450 грн
- на 6 місяців – 900 грн
- на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн на півріччя – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Тел./факс відділу передплати: +380(44) 364-40-28; e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Відділ передплати: +38(044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

АКВА МАРІС®

АЛЕРДЖІ

100% АДРІАТИЧНЕ МОРЕ

100% АДРІАТИЧНЕ МОРЕ

Від 2-х років

Для лікування та профілактики алергічного риніту

Природна сила Адріатичного моря з ектоїном

Блокує контакт з алергеном,
виказує протизапальну та протиалергічну дію

Зменшує та запобігає появі симптомів алергічного риніту

Щодня. Для кожного.

Інформація виключно для фахівців охорони здоров'я. Реклама виробу медичного призначення для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Не є лікарським зсобом. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. АКВА МАРІС® АЛЕРДЖІ, назальний спрей 20 мл. Сертифікат відповідності № UA.TR.126753 1906102 від 03.06.2019 р. *Виробник:* «Ядран-Галенський Лабораторій д.д.» Хорватія. *Представництво в Україні:* вул. Лаврська, 16, м. Київ, 01015, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044) 377 54 16

О.М. Радченко, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Алергічний риніт: як розширити можливості терапії?

О.М. Радченко

Пацієнтів, які страждають від проявів алергічного риніту (АР), чимало: поширеність хвороби у світовій популяції оцінюють у 10-20% (Oçal R. et al., 2019), а експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я називають її однією з глобальних медичних проблем. Кожні 10 років кількість хворих на АР зростає вдвічі (Ciprandi G. et al., 1996).

Загальний показник поширеності АР в Україні у 2017 році становив 267,3 на 100 тис. дорослого населення, що дорівнювало лише 0,3% загальної популяції (Черкашина А.В., Власова М.М., 2019). Однак, як відомо, дані вітчизняної медичної статистики щодо АР зазвичай базуються на показниках звернень до лікувальних закладів хворих із тяжким перебігом, тому не відображають реального стану речей. У роботах Б.М. Пухлика (1993, 2013) неодноразово зазначалося, що поширеність алергічних захворювань, яку фіксували під час цілеспрямованого дослідження, в 6-10 разів перевищувала офіційні цифри.

На календарі – загострення АР

АР – це імуноопосередковане (частіше – IgE-залежне) запалення слизової оболонки носа, спровоковане дією алергену, що має характерну клінічну симптоматику (набряк, ринорея, закладеність носа, свербіння, чхання, офтальмологічні прояви).

Відповідно до ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2018) АР розподіляють на інтермітуючий (симптоми присутні <4 днів/тиж або <4 тиж) і персистуючий (симптоми наявні ≥4 днів/тиж і щонайменше 4 тиж поспіль). Це пов'язано з видом тригерного фактора: зокрема, інтермітуючий АР часто спостерігається під час пилкування дерев, злаків, яке відбувається 1 раз на рік протягом кількох тижнів, а персистуючий АР зумовлений побутовими алергенами чи професійними чинниками, котрі постійно впливають на людину.

Деякі пацієнти з інтермітуючим АР, спричиненим пилком, іронізують щодо своєї суперздібності визначати пору року без календаря, багато хворих займаються самолікуванням, уникають звернення до фахівців. Це формує хибне уявлення про нібито легкий перебіг захворювання, але насправді АР істотно погіршує якість життя хворих (порушує сон, працездатність, концентрацію уваги, настрій); зумовлює відчутні фінансові витрати на діагностику та лікування; підвищує ризик появи бронхіальної астми, атопічного дерматиту, інших видів алергопатології, тривоги, депресії.

Основні стратегії лікування АР і додаткові опції

Лікування АР передбачає мінімізацію контакту з алергенами, симптоматичну фармакотерапію (призначення антигістамінних препаратів, інтраназальних стероїдів і лейкотрієнів) й алергенспецифічну імунотерапію. Допоміжною опцією в терапевтичних стратегіях є промивання носової порожнини сольовими розчинами. Позитивний вплив такого методу лікування пояснюють властивістю фізіологічного розчину механічно очищувати слизову оболонку порожнини носа від слизу (Barham H. et al., 2015), зменшувати в'язкість слизу (Elkins M.R. et al., 2011), усувати алергени та медіатори запалення (Georgitis J.W., 1994), покращувати функції війчастого епітелію (Bonnomet A., 2016) та мукоциліарний транспорт (Hermelingmeier K.E. et al., 2012).

Ефективність іригації ізотонічними/гіпертонічними сольовими розчинами (спринцювання, промивання, носовий душ, лаваж) оцінили K. Head і співавт. (2018) у рамках масштабного метааналізу. Науковці проаналізували 14 досліджень, які об'єднали 747 учасників (248 дорослих пацієнтів і 499 дітей). На основі отриманих даних автори роботи дійшли такого висновку: іригаційна терапія сольовими розчинами може знижувати тяжкість АР у дітей і дорослих порівняно з відсутністю використання цього методу (водночас частота побічних ефектів не збільшувалася). Не вдалося визначити, чи впливає на ефективність лікування концентрація розчину й об'єм, який використовувався, а також частота застосування. «Оскільки промивання сольовими розчинами може стати дешевою, безпечною та прийнятною альтернативою інтраназальним стероїдам й антигістамінним препаратам, необхідні подальші високоякісні обґрунтовані дослідження на цю тему», – резюмували експерти.

«Наукову естафету» в колег перехопили вчені з Китаю Y. Wang і співавт. Проаналізувавши публікації баз даних до грудня 2018 року, присвячені іригаційній терапії сольовими розчинами в дітей і дорослих з АР, вони виокремили 12 досліджень за участю 819 пацієнтів і виявили таке:

- промивання сольовими розчинами забезпечувало значну ефективність порівняно з групою хворих, у яких цей метод не використовували;
- поєднане використання іригації сольовими розчинами та фармакотерапії в дітей було зіставним за ефективністю з фармакотерапією, тоді як у дорослих забезпечувало кращий результат;
- під час порівняння груп застосування сольових розчинів і фармакотерапії в пацієнтів дитячого віку відзначили однакову ефективність, але в дорослих прийом фармакотерапії виявився дієвішим;
- ефективність гіпертонічного фізіологічного розчину в дітей була вищою за таку ізотонічного;
- іригаційна терапія сольовими розчинами добре переносилася й дорослими (не зафіксовано жодного побічного ефекту), й дітьми (лікування припинила лише 1 дитина).

Ектоїн – молекула з унікальними властивостями

Однією з розробок, яка привернула увагу медичної спільноти в контексті профілактики й лікування алергопатології та навіть дістала назву «наукова сенсація», став ектоїн, який являє собою низькомолекулярний органічний осмоліт циклічного тетрагідропіримідину, котрий був виявлений у галофільній бактерії *Halorhodospira halochloris* (попередня назва – *Ectothiorhodospira halochloris*), а згодом – і в деяких інших мікроорганізмах-екстремофілах. Захищаючись від різкої зміни температур, дії ультрафіолету чи високої концентрації солей, мікроорганізми-екстремофіли виробляють т. зв. молекули захисту від стресу (екстремоліти), зокрема й ектоїн.

Із 1994 року виробництвом ектоїну в промислових масштабах займається німецька фармацевтична компанія.

Ектоїн стабілізує білкові молекули та клітинні мембрани (Кочеровець В.І., 2019), забезпечує виражену гідратацію; також цій молекулі притаманна протизапальна дія (пригнічує нейтрофільну запальну відповідь, перешкоджає запуску сигнального каскаду), здатність зменшувати сенсибілізацію.

Механізм дії ектоїну на слизові оболонки продемонстровано на рисунку.

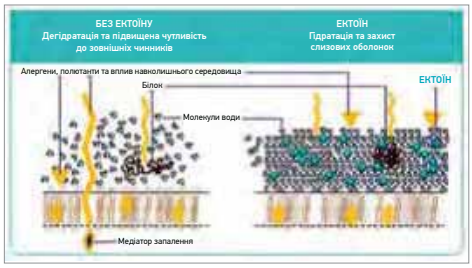


Рис. Вплив ектоїну на слизову оболонку

Лікування алергії без додаткових ризиків

Наразі ектоїн широко застосовується в дерматології (насамперед у терапії атопічного дерматиту). Активно досліджується вплив молекули на лікування алергічних процесів, до яких залучені слизові оболонки носа, очей, дихальних шляхів.

Завдяки зволожувальним і протизапальним властивостям місцеве застосування ектоїну може бути потенційно корисним при лікуванні гострих і хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів. Достовірність цієї гіпотези дослідили M. Casale та співавт. (2019), проаналізувавши підсумки 6 випробувань (n=474): із лікування АР (n=2), алергічного риносинуситу (n=1), переднього сухого риніту (n=1), гострого фарингіту та/або ларингіту (n=2).

АР. Порівняння 2% ектоїну 3 р/день і 0,05% беклометазону 2 р/день (обидва – у формі назального спрея курсом 2 тиж) продемонструвало зіставну ефективність і переносимість лікування АР із деякими перевагами на користь беклометазону (Sonnemann U. et al., 2014). Зазначені схеми терапії однаковою мірою впливали на якість життя пацієнтів.

Група німецьких учених (Werkhauser N. et al., 2014) не виявила суттєвих розбіжностей стосовно результативності й безпечності лікування між групами використання ектоїну (очні краплі + назальний спрей 4 р/день) й азеластину (очні краплі + назальний спрей 2 р/день) тривалістю 7 діб. Вираженість назальних симптомів (обструкція, свербіння, чхання, ринорея) помітно знизилася; зменшилися, хоча й не достовірно, прояви сльозотечі та свербіння. Переносимість і прихильність до лікування ектоїном не поступалися аналогічним показникам для азеластину.

В іншому спостереженні під керівництвом цієї самої команди дослідників оцінювали лікування ектоїном у формі назального спрея 5 р/день і кромогліцієвої кислоти у формі назального спрея 4 р/день. На думку лікарів, істотно знизилася вираженість і назальних, і очних симптомів в обох групах. Самі пацієнти відзначили відчутніше зменшення офтальмологічних проявів при використанні ектоїну; він не поступався кромогліцієвій кислоті за ефективністю, а переносився навіть краще, ніж традиційне лікування.

Гострий риносинусит. Статистично достовірне клінічне покращення на тлі лікування гострого риносинуситу ектоїном зафіксували A. Eichel і співавт. (2013).

Передній сухий риніт. Як «хорошу» оцінили результативність застосування та переносимість ектоїну при передньому сухому риніті (Sonnemann U. et al., 2014).

Гострий фарингіт / ларингіт. За гострого фарингіту та/або ларингіту прийом ектоїну у формі спрея забезпечував швидше усунення охриплості голосу, ускладненого ковтання, проявів фарингіту, ніж льодяники (Muller D. et al., 2016).

АР і алергічний ринокон'юнктивіт. Метааналіз 4 досліджень, присвячений оцінці ефективності ектоїну у формі назального спрея / очних крапель у лікуванні АР і алергічного ринокон'юнктивіту, здійснили A. Eichel і співавт. (2014). Терапія ектоїном тривалістю 7 днів супроводжувалася значним зменшенням вираженості назальних і очних симптомів (особливо риореї, назальної обструкції, меншою мірою – свербіння в носі/очах, гіперемії очей). Дослідники акцентували увагу й на суто практичних перевагах засобу: ектоїн у формі спрея зручний у використанні; не має неприємного смаку; його рекомендують хворим, прихильним до вживання натуральних засобів. Доцільно застосовувати засіб у вразливих категорій хворих (діти, вагітні), щоб уникнути ймовірних побічних ефектів фармакотерапії – стероїдів (затримка росту, глаукома тощо) й антигістамінних препаратів (седативний вплив, печіння в носі).

Нещодавно місцеве застосування ектоїну визнали ад'ювантним лікуванням АР і гострого риносинуситу (Casale M. et al., 2019). Назальний спрей і очні краплі, що містять ектоїн, розглядають як нову багатообіцяльну стратегію лікування АР, яка поєднує хорошу ефективність і відсутність побічних ефектів.

З Аква Маріс® Алерджі – весна в радість!

Ектоїновмісні продукти для профілактики та лікування АР і алергічного ринокон'юнктивіту доступні в Австрії, Німеччині, Ізраїлі, Йорданії, Італії, Хорватії, Чехії, Швейцарії (Кочеровець В.І., 2019).

На українському ринку представлено засіб, який поєднує властивості двох терапевтичних стратегій (промивання сольовим розчином, молекули ектоїну), – назальний спрей Аква Маріс® Алерджі (Jadran-Galenski Laboratorij, Хорватія); він містить воду Адріатичного моря (крім води та солі, до його складу входить низка природних мінералів і мікроелементів, як-от магній, кальцій, селен, йод), а також ектоїн.

Завдяки сучасним технологіям виробництва забезпечується суворий контроль мікробіологічної безпеки продукту за допомогою методу бактеріологічної ультрафільтрації, при цьому унікальний мінеральний склад морської води повністю зберігається.

Аква Маріс® Алерджі застосовують у лікуванні АР для зменшення вираженості симптомів алергії (свербіння, риореї, чхання, закладеності носа).

Також Аква Маріс® Алерджі можна призначати з профілактичною метою – для захисту слизової оболонки носа в період посиленого впливу пилку, побутового пилу чи інших частинок, які містяться в повітрі.

Ектоїн утворює міцні зв'язки з молекулами води, формує захисну плівку, що перешкоджає фіксації алергенів на слизовій оболонці носа та їхньому контакту з клітинами, запобігає зневодненню, покращує регенерацію назального епітелію.

Застосування:

- діти віком від 10 років і дорослі – 1-2 вприскування в носовий хід декілька разів на добу;
- діти віком 2-10 років – 1-2 вприскування в носовий хід декілька разів на добу під контролем батьків.

Назальний спрей Аква Маріс® Алерджі (Jadran-Galenski Laboratorij, Хорватія) призначається як дієвий спосіб профілактики загострень АР, особливо в період пилкування рослин; також рекомендований до використання в лікуванні алергопатології.

ALEX² АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ ПАСПОРТ ПАЦІЄНТА

1 крапля крові > 48 годин перевірка > на 295 відомих алергенів

Офіційний представник в Україні
АЛЕКС діагностика
macroarraydx.com.ua
+38 (044) 334 51 03

ALEX²
ALLERGY EXPLORER

FOX
FOOD XPLORER

ТВІЙ ПЕРСОНАЛЬНИЙ РАЦІОН

Дізнайся про **непереносимість** продуктів харчування

FeNO by NIOX®

FeNO - точна оцінка алергічного запалення дихальних шляхів

Ексклюзивний дистриб'ютор в Україні:
ТОВ «Дансон Фарма»
+38 (044) 225 05 77
+38 (098) 839 50 76, +38 (099) 533 11 34
info@danhsonpharma.com

DANHSON PHARMA

niox.com.ua

inmunotek

Оптимальні дози алергенів - швидкий клінічний ефект

ORALTEK® perlingual SPRAY
Гліцеринові алергени для сублінгвального введення

ALXOID®
Модифіковані екстракти алергенів (алергоїди) для підшкірної імунотерапії

Дерева | Злаки | Бур'яни | Кліщі домашнього пилу | Епітелій тварин | Плісняві гриби

- Біологічно стандартизовані алергенні екстракти
- Висока імуногенність
- Знижена алергенність
- Високий профіль безпеки
- Висока клінічна ефективність

Зареєстровано в Україні.
Сертифікат відповідності № UA/17900/01/01 та UA/17905/01/01, № UA/17858/01/01 та UA/17857/01/01

Сучасні аспекти діагностики та лікування алергологічних захворювань

6-7 квітня за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Дніпровського державного медичного університету, Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації, Асоціації алергологів України та Громадської організації «АРМЕД» у форматі онлайн відбулася науково-практична конференція Dnipro AllergoSummit, під час якої провідні вітчизняні фахівці поділилися власним досвідом і сучасними аспектами скринінгу й фармакотерапії імунних розладів.

Професор кафедри професійних хвороб і клінічної імунології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук Євгенія Михайлівна Дитятковська охарактеризувала можливості алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) у хворих на алергічний риніт у поєднанні з бронхіальною астмою (БА).

Згідно з останніми міжнародними настановами, АСІТ слід використовувати як додаткову терапію до базисного лікування БА в періоді ремісії, що триває не менше 3 міс. Призначення імунотерапії спричиняє зниження маніфестації БА та зменшення застосування базисної фармакотерапії, враховуючи її стероїдозберігальний ефект. Шлях уведення алергену не впливає на ефективність АСІТ у пацієнтів із БА. Необхідно пам'ятати про можливість розвитку анафілаксії в таких хворих. Ефективність АСІТ безпосередньо залежить від коректності визначення причинно-значимого алергену за допомогою молекулярної алергодіагностики (особливо в разі перехресної чи полісенсибілізації, коли традиційні діагностикуми є малоінформативними). Сьогодні в Україні доступний рекомендований Всесвітньою організацією з алергії інноваційний молекулярний алергодіагностичний тест – ALEX^2, який дозволяє визначати специфічні IgE до 295 алергенів. Завдяки наявності інгібітора перехресно-реактивних детермінант псевдопозитивні результати виключені.

Імунологічна відповідь при застосуванні АСІТ полягає в старті синтезу IgG замість IgE, що не зумовлюють дегрануляції опасистих клітин; натомість вони зв'язуються з молекулами алергенів, блокуючи перехресне зв'язування з IgE, що унеможливлює рилізинг медіаторів алергії. Отже, алергічна реакція зменшується чи навіть переривається. Крім того, частина Т-лімфоцитів унаслідок такої терапії перетворюється на регуляторні Т-клітини, які здатні автономно зменшувати продукцію антитіл плазмоцитами, зменшуючи алергічну маніфестацію.

АСІТ розглядають у пацієнтів із середньотяжкими чи тяжкими симптомами риніту/ринокон'юнктивіту з астмою або без, які з'являються при контакті з відповідними (підтвердженими алергодіагностичним методом) аероалергенами з недостатнім фармакотерапевтичним контролем.

Результати проведеного нами дослідження розподілу частоти причинних інгаляційних алергенів у 1742 сенсибілізованих пацієнтів м. Дніпро продемонстрували, що в 96% випадків саме пилкові алергени були етіологічними тригерами, з яких частота сенсибілізації до пилку бур'янів склала 93%, до злаків – 86,9%, дерев – 77,5% відповідно. Після аналізу мажорних і мінорних молекул, визначених за допомогою тесту ALEX^2, стало можливим спрогнозувати ступінь ефективності АСІТ до найактуальніших у місцевості алергенів: амброзії, полину, тимофіївки та берези. Необхідно підкреслити, що ефективність АСІТ корелює з наявністю мажорних антигенних молекул, за відсутності яких імунотерапія є неефективною.

Як імунологічний субстрат для АСІТ використовують алергоїди, які є модифікованими глутаральдегідом або формальдегідом білками, завдяки чому мають знижену здатність до зв'язування специфічних IgE, а отже, вони менш алергенні, ніж нативні алергічні екстракти. Полімеразні екстракти алергенів (Алксоїд) дають можливість прискорених режимів уведення алергенів і досягнення максимальної дози за нетривалий проміжок часу.

Алксоїд можна застосовувати у звичному та прискореному режимах. Звичний режим характеризується 4-кратним уведенням алергоїду кожні 7 днів протягом 1 міс із переходом на підтримувальну щомісячну дозу. Прискорений режим передбачає введення високої дози алергоїду 2 р/міс із таким самим переходом на підтримувальну терапію. У випадку полісенсибілізації доцільно застосовувати суміші модифікованих алергенів для зменшення кількості ін'єкцій, профіль безпеки яких підтверджений у численних дослідженнях як у дорослих пацієнтів, так і в дітей.

Наступне покоління імуновакцин для АСІТ – алергоїди, кон'юговані з мананом, перевагами яких є посилене поглинання дендритними клітинами, забезпечення адекватної імунної відповіді на введення алергену, збільшення біодоступності введеної дози та висока клінічна ефективність за низьких доз алергену.

Аналіз результатів проведеного нами дослідження з вивчення ефективності алергоїдів при проведенні СІТ у 52 хворих на алергічний риніт довів, що імунотерапія алергоїдами Алксоїд дає змогу значно поліпшити алергосимптоматику вже в першому сезоні запилювання.

Президент ВО «Українське товариство целіакії», кандидат медичних наук Ольга Олександрівна Наумова (ДЗ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ) охарактеризувала нові підходи в діагностиці харчової непереносимості.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кожен 5-й житель Землі страждає на алергічні чи псевдоалергічні захворювання; крім того, від 30 до 90% населення не переносять ≥1 харчових продуктів. Однак необхідно акцентувати увагу на тому, що істинна харчова алергія розвивається лише в 6-8% дітей і 2-3% дорослих.

Слід розподіляти імуноопосередковану та неімуноопосередковану харчову гіперчутливість. Харчова алергія розподіляється на IgE-залежну й IgE-незалежну (як варіант реакції сповільненої гіперчутливості). Харчова непереносимість розвивається за недостатньої ферментативної секреції, дії фармакологічних препаратів, інгібування ферментів, безпосереднього впливу на опасисті клітини та реалізації токсичного ефекту продуктів харчування. В основі патогенезу харчової непереносимості лежить підвищення проникності кишечнику, внаслідок чого харчові речовини вільно потрапляють до системного кровотоку та запускають синтез специфічних імуноглобулінів G, що, своєю чергою, спричиняє зниження прозапальних цитокінів IL-10, TGF-β_1, формуючи хибне коло.

Харчова непереносимість часто пов'язана саме з порушенням перетравлювання їжі як результат ензимного дефіциту чи гіперчутливості до харчових добавок. Маніфестує захворювання з таких неспецифічних симптомів, як абдомінальний біль, метеоризм і діарея, але цікаво, що при вживанні невеликої кількості причинної їжі дискомфорту може й не бути. Такий факт свідчить про дозозалежність у непереносимості тих чи інших продуктів харчування.

Справжній симптоматичний спектр харчової непереносимості досить варіабельний, що і є причиною її невчасної діагностики та лікування. З боку шлунково-кишкового тракту до таких проявів відносять географічний язик, постійну захриплість, свербіж піднебіння, набряк мигдаликів, закрепи й асоційовані захворювання, як-от целіакія, ожиріння, хвороба Крона та синдром подразненого кишечнику. Шкіра маніфестує екземою, сухістю, підвищеною пітливістю. Васкуліти та порушення серцевого ритму також можуть демонструвати розвиток непереносимості. Актуальні сьогодні скарги пацієнтів на депресію, мігрень, інсомнію, синдром дефіциту уваги чи гіперреактивності аналогічно можуть бути проявами харчової непереносимості.

Реакції на харчові продукти, опосередковані IgG, проявляються через декілька днів після впливу специфічних антигенів, а також виявляють кумулятивний ефект. IgG безпосередньо зв'язуються з їжею; при потраплянні до кровотоку утворюють циркулюючі імунні комплекси, активують каскад білків комплементу й ефекторних клітин, що сприяє подальшому ушкодженню кишкового епітелію, а також прогресуванню захворювання. З огляду на механізми розвитку харчової гіперчутливості стає зрозумілим, що призначення елімінаційної дієти, заснованої на специфічних харчових IgG, є доцільним і патогенетично обґрунтованим.

Сьогодні в арсеналі діагностичних можливостей фахівців з'явився новітній тест – Food Xplorer (FOX), який дає змогу дослідити 287 харчових антигенів із 13 груп продуктів; його рекомендовано призначати пацієнтам для оцінки їхнього дієтичного статусу, а також хворим на запальні захворювання кишечнику, депресію та мігрень.

Професор кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Володимир Данилович Бабаджан представив доповідь «Нові напрями в сучасній алерген-компонентній діагностиці й імунотерапії».

Шкірний прик-тест (ШПТ) залишається найрозповсюдженішим варіантом шкірних проб у IgE-скомпрометованих осіб. Чутливість методу є більшою в пацієнтів, які реагують на провокаційний тест із потенційним харчовим продуктом. На відміну від імуноферментного аналізу (ІФА), для якісного визначення котрого необхідно виявити рівень специфічних IgE не менше 95%, ШПТ реагує на вдвічі менший показник антитіл. Окрім того, прик-тест корисний при виявленні лабільних харчових білків.

Сучасним кількісним тестом із вимірювання одного аналіту (IgE чи IgG) є імунофлюоресцентний однокомпонентний тест – ImmunoCAP Phadiatop, який дозволяє з точністю до 0,1 кЕА/л виявляти антитіла. У разі полісенсибілізації доцільно використовувати багатокомпонентні тести, що значно спрощують скринінг алергодерматозів. Одним із таких біотехнологічних інновацій є система ALEX^2, у якій алергени поєднані з наночастинками на нітроцелюлозній мембрані, що забезпечує мультиплексний аналіз 295 алергенів. Окрім того, ALEX^2 блокує антитіла до CCD (карбогідратні групи алергенів), які є причиною перехресної сенсибілізації.

У результаті чіткої верифікації причинного алергену стає можливим адекватно призначити специфічну імунотерапію, що дає змогу не лише зменшити алергосимптоматику, а й значно полегшити фармакоекономічний тягар таких пацієнтів. На сьогодні використання алергоїдів (Алксоїд) як АСІТ-терапії дозволяє швидко, зручно та безпечно змінювати природний перебіг IgE-залежних алергічних захворювань.

Продовження на стор. 22.

Сучасні аспекти діагностики та лікування алергологічних захворювань

Продовження. Початок на стор. 21.

Професор кафедри професійних хвороб і клінічної імунології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук Катерина Юріївна Гашинова присвятила свою доповідь діагностичній проблематиці еозинофільного запалення дихальних шляхів.

Еволюційно еозинофіли є одними з найагресивніших ефекторних клітин запалення, оскільки мають ключову роль у реалізації протипаразитарного імунітету, включаючи фагоцитоз комплексів антиген-антитіло, модуляцію гіперчутливості та кілінг гельмінтів *in vitro* за участю IgG-антитіл. Гранули еозинофільних лейкоцитів містять потужні цитотоксичні цитоплазматичні білки, як-от основний білок, катіонні білки, еозинофільну пероксидазу й еозинофільний нейротоксин, які здатні реалізувати свій кілінг-потенціал щодо бронхіальних епітеліальних, опасистих, непосмугованих м'язових клітин, а також фібробластів. Окрім того, еозинофільна пероксидаза генерує активні форми кисню, індукуючи окислювальний стрес, що зумовлює апоптоз і некроз оточуючих клітин. Отже, еозинофілія є етіологічним фактором розвитку нейрозумовленої бронхообструкції та безпосереднім флогогенним тригером, який провокує розвиток БА.

Верифікація ендотипу запалення при БА є патогенетично обґрунтованою й необхідною для точної діагностики та персоніфікованого фармакотерапевтичного підходу до таких хворих. Ці постулати висвітлені в останніх настановах GINA-2020 як для пацієнтів із контрольованою БА, так і для менеджменту тяжкоконтрольованої БА. Лікування БА базується на її патогенетичному варіанті: за підтвердження алергії до *Dermatophagoides* (за результатами молекулярної алергодіагностики) пацієнту в період ремісії рекомендовано призначати АСІТ-терапію; при верифікованому еозинофільному запаленні доцільно призначити таргетні моноклональні антитіла; в інших випадках підсилюють бронходилатуючу терапію з додаванням М-холінолітиків.

Актуальним завданням у веденні хворих на БА залишається своєчасне встановлення діагнозу. Клінічну алергосимптоматику верифікують за допомогою АСТ-тесту, обструкцію та її зворотність оцінюють шляхом проведення спірографії з бронхолітиком або метахоліном, запалення встановлюють за виявлення еозинофілів у мокротинні та плазмі крові, визначають рівень IgE, періостину, а також оцінюють фракцію оксиду азоту у видихуваному повітрі. Саме FeNO є простим та об'єктивним біомаркером еозинофільного запалення дихальних шляхів, що дозволяє прогнозувати не лише відповідь на високоспецифічну терапію біопрепаратами, а й на глюкокортикоїди. Крім того, підвищений FeNO в період ремісії – прогностичний показник старту загострення БА, при виявленні якого алерголог відповідно скорегує терапію для попередження в деяких випадках і фатальних нападів. Близько 10 років Американське торакальне товариство рекомендує використання FeNO як стандартної методики ведення пацієнтів із БА. Із 2018 року Європейське респіраторне товариство в ініціативі GINA також вказує на необхідність вимірювання оксиду азоту у видихуваному повітрі в усіх хворих на БА для максимально ефективного підбору терапії та досягнення контролю захворювання.

В актуальній міжнародній настанові з діагностики та лікування пацієнтів із хронічним кашлем також звертається увага фахівців на важливості верифікації його фенотипу. Згідно з настановою, еозинофільний бронхіт установлюють за наявності відповідних скарг, фізикальних ознак, незворотної обструкції за даними спірометрії, еозинофілів у мокротинні, позитивного FeNO. Важливо підкреслити, що кашель при еозинофільному бронхіті зумовлений не бронхоспазмом, а формуванням еозинофільних гранульом. Отже, бронходилатаційна терапія в таких пацієнтів буде малоефективною. Терапією *ex juvantibus* у таких пацієнтів буде призначення інгаляційних глюкокортикоїдів.

На ринку України з'явився компактний і простий у використанні прилад для визначення FeNO – NIOX VERO. Дослідження триває всього 10 с; через 1 хв фахівець може інтерпретувати отримані результати. Якщо в пацієнта з постійним сухим надсадним кашлем показник FeNO перевищує 50 частинок на мільярд для дорослих і 30 частинок на мільярд у дітей, можна стверджувати про наявність у нього еозинофільного запалення дихальних шляхів; у такому разі варто призначити глюкокортикоїди, за потреби – таргетні моноклональні антитіла.

Найактуальнішу проблематику сьогодення – можливість патогенетичної терапії вірусних інфекцій, у т. ч. COVID-2019, висвітлила **доцент кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), завідувачка лабораторії клінічної імунології клінічної лікарні «Феофанія» Людмила Станіславівна Осипова.**

ВООЗ зреагувала на масштабний розмах SARS-CoV-2 у світі внесенням відповідних шифрів до МКХ-10 для обліку ковідних пацієнтів: U07.1-U07.2; додатково було надано окремий код для описання постковідного синдрому (т. зв. long COVID) під шифром U08.9. Одним із найчастіших проявів постковіду є синдром хронічної післявірусної втоми, який триває протягом ≥6 міс і характеризується реактивацією хронічно персистуючої вірусної інфекції, що зумовлено насамперед лімфопенією зі зменшенням популяції NK-клітин. Порушення диференціації Т-хелперів зумовлює зсув імунної відповіді в бік Th 2 типу, які активують синтез прозапальних цитокінів і провокують розвиток цитокінового шторму.

За даними ВООЗ, здорове харчування, баланс нутритивних компонентів та адекватна гідратація є життєво важливими для пацієнтів із коронавірусною хворобою. Прийом вітамінів груп B, C, D і цинку покращує резистентність організму та підтримує імунну систему пацієнта. Дієтична добавка Віусид містить гліциризинову кислоту (ГК), глюкозамін, аргінін, гліцин, вітамін С, вітаміни B_5, B_6, B_9, B_{12}, екстракт люцерни та яблучну кислоту. Згідно з останніми дослідженнями, ГК довела свою анти-SARS-CoV-2-активність *in vitro*. У складі Віусиду ГК комбінується з амінокислотами, з якими утворює стабільні комплекси, що істотно збільшує спектр її противірусної активності, в т. ч. щодо таких вірусів, як VZV, цитомегаловірус, HSV 1, 2 типів, папіломавірус людини, вірус грипу A/H1N1, SARS-CoV тощо. Противірусний потенціал екстракту кореня солодки зумовлений здатністю ГК підвищувати ригідність мембран клітини та віріона, вбудовуючись в них, що спричиняє підвищення енергетичного порогу, необхідного для клітинної пенетрації. Крім того, ГК пригнічує індукцію оксидативного стресу, що зумовлює зниження вірус-індукованої продукції цитокінів, хемокінів, знижує активацію NFκB, IRF3, індуковану MyD88. Аргінін, що входить до складу Віусиду, активує проліферацію Т-лімфоцитів, яка інгібується під дією вірусів. Гліцин чинить протизапальну та цитопротекторну дії, знижуючи синтез активних форм кисню. Глюкозамін зменшує активність системного запалення, знижуючи рівень С-реактивного білка та простагландину Е2. В умовах енергодефіциту (внаслідок вірусної експансії) яблучна кислота, що міститься у Віусиді, є надійною підтримкою мітохондрій. Застосування Віусиду навіть за відсутності прямого показання при коронавірусній інфекції не суперечить нормативним документам і стандартам, оскільки, згідно з рекомендаціями ВООЗ, дозволено використовувати засоби з передбачуваною етіотропною ефективністю off label. У комплексній терапії вірусних інфекцій рекомендовано вживати Віусид по 1 саше 3 р/добу, в профілактиці – 1 саше 1 р/добу (від 10 днів до 3 міс).

Завідувач кафедри клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Андрій Ігорович Курченко зупинився на імунопатогенетичних основах терапії постковідного синдрому.

SARS-CoV-2 характеризується тропністю не лише до епітеліальних клітин, а й до клітин макрофагально-моноцитарного ряду. Тяжкість коронавірусного дистрес-синдрому пов'язують із пенетрацією дендритних клітин моноцитарного походження в альвеолярну тканину. У боротьбу (як із коронавірусом, так і з іншими вірусними агентами) вступає насамперед клітинний імунітет з індукцією NK-клітин і CD8-цитотоксичних лімфоцитів. Першою клітиною, що формує базисний противірусний захист клітин іще до початку реплікації вірусів, є плазмоцитоїдна дендритна клітина з фенотипом CD4/CD123/HLA-DR/CD68/CD45RA/CD11c, що є природним продуцентом інтерферону та професійною антигенпрезентувальною клітиною (АПК) вродженого неспецифічного імунітету. Синтез IFN відбувається за активації на їхній поверхні відповідних Toll-подібних рецепторів (TLR) 3, 4, 7, 9 типів, які здатні розпізнавати експресовані бактеріями, паразитами, вірусами та грибами молекулярні патерни. Саме в поліморфізмі TLR і прихована відповідь щодо того, чому деякі люди є нечутливими до коронавірусу.

Головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук Тетяна Рудольфівна Уманець звернула увагу на сучасний стан проблеми сублінгвальної АСІТ у дітей.

АСІТ сьогодні є золотим стандартом у лікуванні IgE-залежних алергічних захворювань у світі. Підшкірний і сублінгвальні методи АСІТ ефективні як для профілактики БА, так і для формування нової сенсибілізації з тривалістю клінічного ефекту до 12 років. Із 2013 року сублінгвальна АСІТ рекомендована Європейською академією алергології та клінічної імунології в дітей.

Слизова оболонка порожнини рота є природним місцем імунної толерантності, оскільки постійно контактує з різноманітними харчовими алергенами без розвитку реакції гіперчутливості. Толерогенність слизової ротоглотки зумовлена присутністю імунокомпетентних клітин, як-от Т-лімфоцити, що секретують TGF-β, IL-10, інтерферон-γ, IL-7, TLR2 та TLR4, клітини Лангерганса тощо.

Механізми реалізації ефекту АСІТ (як сублінгвального, так і підшкірного шляху введення алергену) ідентичні та пов'язані з модуляцією Т-регуляторних клітин, що починають виділяти толерогенні цитокіни (IL-10, IL-35, TGF-β), які перемикають В-клітини на синтез специфічних IgG і самостійно синтезують IL-10 і TGF-β. Ці механізми спричиняють ранню супресію ефекторних клітин, як-от базофіли, еозинофіли, а також зменшують проліферацію Th2. Захоплення алергену АПК відбувається в межах від 15 до 30 хв, згодом АПК досягають шийних лімфатичних вузлів, де вони взаємодіють із наївними $CD4^+$-Т-клітинами, індукуючи Th1- і Treg-клітини. Надалі $CD4^+$-Т-клітини мігрують через кров до тканин, забезпечуючи довгострокову алергеноспецифічну толерантність.

Сублінгвальна АСІТ рекомендована для пацієнтів із неконтрольованою оптимальною фармакотерапією алергією, для хворих із небажаними побічними ефектами від базисної терапії, коли пацієнт відмовляється від ін'єкцій або не бажає перебувати на постійній або тривалій фармакотерапії.

Згідно з рекомендаціями ARIA (2019), АСІТ призначають дітям із середньо/тяжким алергічним ринітом, який не контролюється фармацевтичними препаратами. Найменший вік для початку чітко не встановлений. У багатьох країнах продукція ліцензується для дітей без вікового обмеження. АСІТ включено до настанов Європейського дерматологічного товариства як рутинний метод лікування атопічного дерматиту (особливо для пацієнтів, сенсибілізованих до *Dermatophagoides pteronyssinus*).

Серед препаратів для сублінгвальної імунотерапії, які використовуються в дитячій алергології, добре зарекомендував себе спрей Оралтек з інноваційним методом уведення та приємним смаком, що особливо важливо для комплаєнсу в дитячій фармакотерапії.

В умовах пандемії COVID-2019 не рекомендовано припиняти АСІТ у пацієнтів без симптомів та/або контактних осіб із негативним ПЛР-тестом або після карантину з наявністю IgG до SARS-CoV-2.

Підготувала ***Світлана Семенчук***

Що нового в алергології? Підсумки наукової зустрічі AAAAI-2021

Найновіші досягнення алергології обговорювалися на щорічній науковій зустрічі Американської колегії з алергії, астми й імунології (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI), що проходила з 26 лютого по 1 березня. З оглядом найцікавіших новин традиційно знайомимо наших читачів.

Бронхіальна астма не є незалежним фактором ризику перебігу COVID-19

До такого висновку дійшли L. Eggert і співавт. з Медичної школи Стенфордського Університету; крім того, вони вважають, що бронхіальна астма може бути захисним фактором при COVID-19.

Дослідники проаналізували медичні карти 5596 пацієнтів із позитивним тестом на SARS-CoV-2, які зверталися по допомогу до Stanford Health Care з березня по вересень 2020 року. З них було госпіталізовано 11%, включаючи 100 осіб (16,5%) із бронхіальною астмою.

При первинному однофакторному аналізі астма була суттєво пов'язана з госпіталізацією щодо COVID-19 (відносний ризик (ВР) 1,53; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,2-1,93). Проте після поправки на низку супутніх захворювань (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ожиріння) астма не виявилася незалежним предиктором госпіталізації щодо COVID-19 (ВР 1,12; 95% ДІ 0,86-1,45), а також не була суттєво пов'язана з тяжкістю COVID-19 серед госпіталізованих пацієнтів (ВР 1,21; 95% ДІ 0,8-1,85).

Коли пацієнтів розподілили на підгрупи залежно від етіології астми (алергічна й неалергічна), з'ясувалося, що атопічна астма вдвічі знижує ризик госпіталізації щодо COVID-19. Також автори зазначають, що підвищений рівень еозинофілів під час госпіталізації корелював із кращими наслідками COVID-19.

Учені пояснюють захисний ефект алергічної бронхіальної астми тим, що Th2-опосередковане запалення, характерне для цього захворювання, знижує експресію рецептора ACE2, який є «вхідними воротами» для вірусу SARS-CoV-2. Залишається відкритим питання щодо того, як на прогноз COVID-19 може впливати біологічна терапія, спрямована на еозинофіли. На жаль, таких пацієнтів було дуже мало в проведеному дослідженні для того, щоби зробити відповідний аналіз.

Захисні маски не впливають на сатурацію крові киснем у хворих на бронхіальну астму (тим паче в здорових осіб)

Про це повідомила M. Hodges із Мічиганського університету. У зв'язку з пандемією COVID-19 маски стали невід'ємною частиною нашого життя за останній рік, але чимало людей скаржаться на те, що вони заважають їм дихати. Крім того, деякі пацієнти із захворюваннями дихальних шляхів побоюються, що маска може завдати їм шкоди. Саме тому M. Hodges і співавт. провели опитування 223 хворих на бронхіальну астму та здорових осіб, а також виконали їм пульсоксиметрію в спокої для оцінки сатурації крові киснем (SpO_2).

Вчені встановили, що середнє значення SpO_2 становило 98% (діапазон – 93-100%) і не залежало від наявності астми, рівня її контролю, типу масок (тканинна, хірургічна, N95), тривалості їх використання.

Отже, отримані в цьому дослідженні дані свідчать, що носіння будь-якої захисної маски є абсолютно безпечним і не впливає на насичення крові киснем як у здорових осіб, так і у хворих на бронхіальну астму.

Чи виправдані алергопроби на пеніцилін під час вагітності?

Антибіотики пеніцилінового ряду є першою лінією терапії при багатьох інфекційних захворюваннях і характеризуються дуже хорошим співвідношенням ефективності, безпеки, вартості, зокрема під час вагітності та пологів. Саме тому 2019 року Американська колегія акушерів і гінекологів (ACOG) рекомендувала жінкам, які підозрюють алергію на пеніцилін, пройти алергопроби до чи навіть під час вагітності, щоб підтвердити чи спростувати її наявність. Однак у реальній клінічній практиці лікарі часто ігнорують рекомендації ACOG (начебто, з міркувань безпеки). Чи виправдані їхні побоювання? Пошуку відповіді на це запитання був присвячений ретроспективний аналіз V. Patel і співавт., результати якого вони презентували на AAAAI-2021.

Учені провели шкірні алергопроби вагітним, які повідомляли про алергію на пеніцилін, амоксицилін, ампіцилін, цефалоспорини або невизначений антибіотик. Оцінку проводили в середньому на 27-му тижні гестації. Зі 119 обстежених пацієнток у 115 отримано негативний результат, у 3 – сумнівний, в 1 – позитивний. У всіх, окрім одного, випадках тестування не супроводжувалося жодними проблемами, тоді як в 1 пацієнтки спостерігався тимчасовий свербіж шкіри. Негативний результат дав змогу застосовувати антибіотик у частини жінок під час пологів без будь-яких побічних ефектів.

За словами професора J.A. Bernstein, до 95% випадків небажаних реакцій на пеніцилін, що розцінюється як алергія, насправді не є імунологічно опосередкованими. Автори дослідження підсумовують, що алергопроби на пеніцилін є безпечними під час вагітності та дозволяють розширити можливості антибіотикотерапії.

Новий пероральний препарат для лікування атопічного дерматиту (аброцитиніб) є ефективним у підлітків

Лікування атопічного дерматиту досі залишається складним викликом для медицини, тому пошук нових засобів для терапії цього захворювання триває. Аброцитиніб – новий селективний інгібітор Янус-кінази-1, який раніше вже продемонстрував ефективність при атопічному дерматиті в дорослих. Дослідження III фази JADE TEEN було присвячено вивченню можливості застосування цього лікарського засобу в підлітків із середньотяжким і тяжким атопічним дерматитом.

У випробуванні JADE TEEN узяли участь 285 підлітків віком від 12 до 17 років (середній вік – 14,9 року), які отримували аброцитиніб 100 мг (n=95), аброцитиніб 200 мг (n=95) або плацебо (n=95) у поєднанні з місцевим лікуванням протягом 12 тиж. Ефективність терапії оцінювали за шкалами IGA, EASI-75 і PP-NRS.

Через 12 тиж 41,6 та 46,2% хворих, які приймали 100 та 200 мг експериментального препарату відповідно, досягли відповіді за шкалою IGA порівняно з 24,5% у групі плацебо (p<0,05 для обох доз). За шкалою EASI-75 поліпшення на >75% мали 68,5 та 72% пацієнтів у групах аброцитинібу 100 та 200 мг порівняно із 41,5% у групі плацебо (p<0,01 для обох доз). Понад половина пацієнтів, які отримували досліджувану терапію, мали поліпшення на ≥4 балів за шкалою PP-NRS порівняно з 29,8% у групі плацебо (p<0,01 для дози 200 мг).

Наразі аброцитиніб очікує на рішення Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) не лише в підлітків, а й у дорослих пацієнтів. Наявна інформація, що експертна комісія FDA ще не визначилася з прийнятністю профілю безпеки загалом у цього класу лікарських засобів. Затримується розгляд заявок і на інші інгібітори Янус-кінази, зокрема барицитиніб при атопічному дерматиті й тофацитиніб за анкілозивного спондиліту. Клінічні дослідження демонструють, що препарати цього класу можуть підвищувати ризик тромбозів і тяжких інфекцій.

Моноклональні антитіла проти алергії на котів

Учені з госпіталю Страсбурзького університету на чолі з F.J. de Blay вивчали ефективність нового лікарського засобу, розробленого для лікування алергії на котів. Ідеться про препарат REGN1908-1909 на основі моноклональних антитіл проти Fel d 1 – головного котячого алергену.

У проведеному дослідженні REGN1908-1909 забезпечив швидке та стійке зниження вираженості бронхоспазму в пацієнтів із бронхіальною астмою й алергією на котів. Учасники, котрі отримали одноразово підшкірно REGN1908-1909, переносили в 3 рази більше котячого алергену через 8 днів після введення порівняно з плацебо (p=0,003).

Як зазначають автори дослідження, доза алергену, використана у випробуванні, є дуже близькою до реального впливу. Препарат уводиться підшкірно, але ефект однієї ін'єкції зберігається до 4 міс.

Сублінгвальна імунотерапія при алергії на арахіс у дітей

Проблема алергії на арахіс є дуже серйозною, адже трапляється нерідко, а сліди арахісу наявні в багатьох солодощах та інших продуктах. Цукерка, якою можуть пригостити дитину без відома батьків, може стати причиною анафілаксії. Водночас сублінгвальна імунотерапія може бути ефективною та безпечною в дітей раннього віку з алергією на арахіс, про що свідчить дослідження E. Kim і співавт.

У зазначеному випробуванні 36 дітей із підтвердженою алергією на арахіс (середній вік – 2,2 року, діапазон – від 1 до 4 років) протягом 3 років щодня отримували сублінгвально стандартизований білок арахісу (препарат PNSLIT) або плацебо. Наприкінці випробування діти, котрі отримали сублінгвальну імунотерапію, продемонстрували значну десенсибілізацію порівняно з тими, хто отримував плацебо. При проведенні шкірного алерготесту на арахіс розмір папули в основній групі в середньому зменшився з 10 до 3,25 мм, тоді як у групі плацебо він збільшився з 11,5 до 12 мм. Кумулятивна переносима доза алергену збільшилася в середньому до 4443 мг у групі PNSLIT порівняно зі 143 мг у групі плацебо (p<0,0001).

Ультрафіолетове очищення повітря оселі може зменшити тяжкість бронхіальної астми в дітей

Ще одне представлене на AAAAI-2021 дослідження довело, що використання пристроїв для ультрафіолетового очищення повітря оселі може зменшити ступінь тяжкості бронхіальної астми в дітей і поліпшити її контроль (Bernstein J. et al.).

У цьому 12-місячному рандомізованому подвійному сліпому випробуванні взяли участь 79 дітей із бронхіальною астмою легкої та середньої тяжкості віком від 6 до 17 років. У частки хворих удома встановлювали спеціальні пристрої для ультрафіолетового очищення повітря оселі (n=40), в інших – фіктивні пристрої (n=39). Індекс тяжкості астми (CASI) вимірювали на початку дослідження та згодом (кожні 4 міс).

Дослідники виявили значне покращення контролю астми в дітей за використання пристроїв для ультрафіолетового очищення повітря оселі. Так, середня зміна індексу CASI від початкового рівня в основній групі становила 1,7 бала та була достовірною (p=0,007); у групі контролю вона дорівнювала 1,1 бала й не досягла статистичної значимості (p=0,3). Різниця між групами в 0,6 бала була статистично та клінічно значимою (p=0,006).

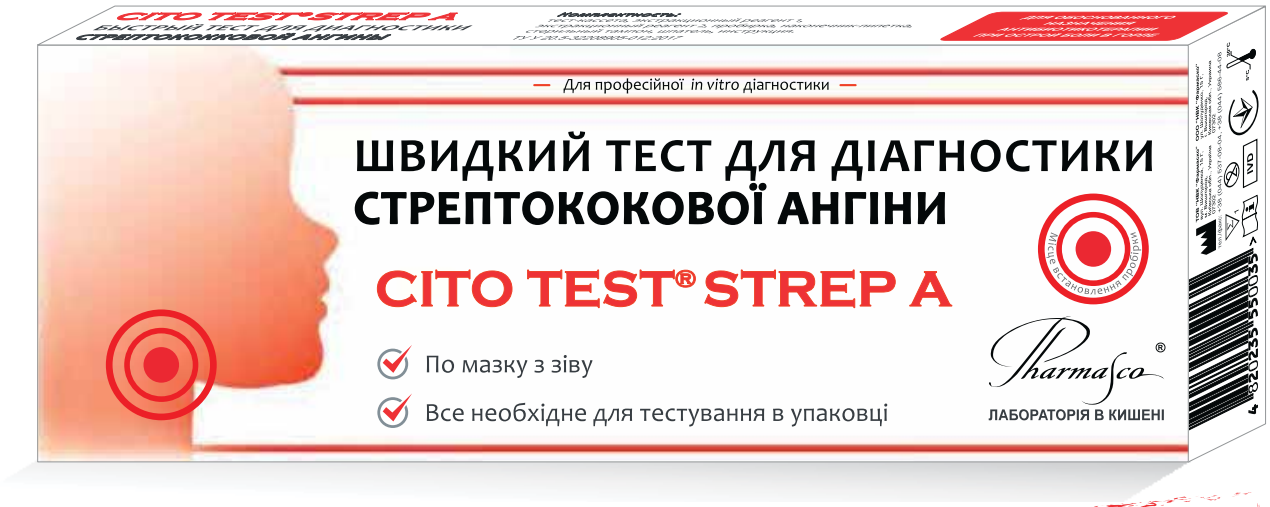
Пояснення ефективності цього пристрою просте: він очищує повітря від пліснявих грибків, бактерій і вірусів, що часто є причинами бронхіальної астми чи провокують її загострення.

Підготувала ***Наталя Александрук***

НОВИЙ СТАНДАРТ ВИЯВЛЕННЯ β-ГЕМОЛІТИЧНОГО СТРЕПТОКОКА ГРУПИ А ПРИ БОЛЮ В ГОРЛІ

- ✓ Основним етіологічним чинником гострого тонзилофарингіту є віруси. На долю β-ГСА* приходиться лише 5-15% випадків гострого тонзилофарингіту у дорослих та 20-30 % випадків – у дітей. [1,2]
- ✓ Чітке визначення етіології гострого тонзилофарингіту важливо з одного боку для призначення системної антибіотикотерапії з метою запобігання загрозливих ускладнень стрептококової інфекції, а з іншого боку для уникнення необґрунтованого застосування антибіотиків при її відсутності. адаптовано з 3, 4,5

ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ β-ГСА РЕКОМЕНДОВАНІ ПРОФІЛЬНИМИ МІЖНАРОДНИМИ КЕРІВНИЦТВАМИ [5,6]



ТЕПЕР ДОСТУПНИЙ В АПТЕКАХ

CITO TEST STREP A – ДЛЯ ОБҐРУНТОВАНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПЕРШОМУ ВІЗИТІ ХВОРОГО

ШВИДКО	ТОЧНО	ДОСТУПНО	ЗРУЧНО
результат за 10 хв	чутливість 94,4 % специфічність 97,3 %	в аптеках та медзакладах	все необхідне для тестування в упаковці

* β-ГСА – β-гемолітичний стрептокок групи А

ТОВ «НВК «ФАРМАСКО»
тел./факс: +38 (044) 537 08 04
e-mail: contact@pharmasco.com
www.pharmasco.com

1. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. Pediatrics 1996; 97:949–54.
2. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? JAMA 2000; 284:2912–8.
3. Lindbaek M, Francis N, Cannings-John R, Butler CC, Hjortdahl P. Clinical course of suspected viral sore throat in young adults: cohort study. Scand J Prim Health Care 2006; 24:93–7.
4. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7.Art. No.: CD10502.DOI: 10.1002/14651858.CD010502.pub2
5. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America
6. Guideline for the management of acute sore throat. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T.

Інформація для медичних установ та лікарів.

Декларація про відповідність № 17 від 26.03.2020

Pharmasco®
ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

Основні причини гострих і рекурентних тонзилітів: можливості сучасної діагностики

Триває активний процес безперервного професійного розвитку лікарів: різноманітні спеціалізовані конгреси змінюють одне одного в онлайн-просторі. На відміну від деяких інших симпозіумів, орієнтованих на вузьких фахівців, конференція «Хронічний тонзиліт – пацієнт якого лікаря?», що відбулася 4 березня, стала майданчиком для спілкування представників багатьох спеціальностей: сімейних лікарів, оториноларингологів, педіатрів, терапевтів, кардіоревматологів, інфекціоністів.

Доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб і дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Федір Іванович Лапій представив доповідь під назвою «Основні причини гострих і рекурентних тонзилітів». Згідно із сучасними даними щодо етіології гострих тонзилофарингітів, у 70% випадків захворювання провокують різноманітні віруси (аденовірус, риновірус, коронавірус, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус Епштейна – Барр, вірус герпесу, цитомегаловірус, вірус імунодефіциту людини), й тільки в 30% випадків причиною є бактерії: насамперед β-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА), золотистий стафілокок, пневмокок, хламідія пневмонії, зрідка – фузобактерії, збудники коклюшу та дифтерії, сифілісу й гонореї.

БГСА (*Streptococcus pyogenes*) являє собою убіквітарну, грампозитивну бактерію, що може вражати не тільки людину, а й велику рогату худобу, котра не хворіє, але здатна виділяти збудника в молоко, забруднюючи тим самим їжу. *S. pyogenes* колонізує різноманітні ділянки тіла людини, до яких має доступ повітря: шкіру, глотку, слизову оболонку статевих органів, пряму кишку. Цей патоген здатен виживати поза організмом людини досить тривалий час – від 3 діб до 6,5 міс. *S. pyogenes* зберігається в морозиві протягом 18 діб, виживає в сирому та пастеризованому молоці при 15-37 °С протягом 96 год, вершковому маслі кімнатної температури – 48 год, у холодних салатах за кімнатної температури – кілька діб. Збудник провокує виникнення різноманітних захворювань: ревматичної лихоманки, гломерулонефриту, менінгіту, отиту, синуситу, тонзиліту та фарингіту, пневмонії, ендокардиту, міозиту, фасціїту; здатен уражати шкіру з наступним розвитком імпетиго, еризипелоїду. Значним є економічний і соціальний тягар захворювань, спричинених *S. pyogenes*: щороку від ревматичної лихоманки помирають 233 тис. осіб, некротичного фасціїту – 30% хворих, синдрому токсичного стрептококового шоку – 30-70%.

Доповідач приділив багато уваги особливостям будови *S. pyogenes*. Цей мікроорганізм має капсулу, що містить гіалуронову кислоту та захищає патоген від фагоцитозу, клітинну оболонку, до складу котрої входять пептидоглікани, та ворсинки. У ворсинках локалізується М-протеїн, за яким розрізняють понад 60 серотипів бактерій, саме до нього виробляється імунна відповідь. Ревматичну гарячку спричиняють 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 і 24 серотипи, а 2, 47, 49, 55, 57 і 60 серотипи провокують ураження нирок у вигляді нефриту. Екстрацелюлярні субстанції патогена містять стрептолізини, надазу, гіалуронідазу, стрептокіназу, стрептодорназу, пірогенні екзотоксини; до всіх них організм людини продукує антитіла, наприклад антистрептолізин О (АСЛО), антистрептокіназу.

Окремо виділяють β-гемолітичний стрептокок групи С та G (БГСС та БГСG), які здатні інфікувати шкіру, шлунково-кишковий тракт і спричиняти безсимптомне фарингеальне носійство. Ці збудники є каталазонегативними, грампозитивними коками; попри те що деякі штами не здатні зумовлювати гемоліз, вони нагадують *S. pyogenes* на кров'яному агарі, що потребує подальших біохімічних досліджень і додаткового серологічного обстеження для остаточної ідентифікації патогена. БГСС та БГСG мають багато факторів вірулентності, схожих на аналогічні *S. pyogenes*: продукують стрептолізин О та деградативні ферменти, включаючи гіалуронідазу, тому інфікування цими патогенами супроводжується зростанням титру АСЛО. БГСG здатен синтезувати стрептолізин С, дезоксирибонуклеазу, що є антигенно подібною до такої *S. pyogenes*. БГСG також продукує М-протеїн, подібний до такого *S. pyogenes*, тобто цей патоген може спричиняти казуїстичні випадки постінфекційного гломерулонефриту. На відміну від БГСG, БГСС не виробляє М-протеїн, але може синтезувати ендострептозин, який також здатний брати участь у патогенезі гломерулонефриту, зумовленого *S. pyogenes*.

Золотим стандартом лабораторної діагностики є бактеріологічне дослідження, його чутливість становить 90-95%. На жаль, очікувати на результати доводиться протягом тижня, що унеможливлює застосування бактеріологічного дослідження в гострому періоді. Лабораторна діагностика тонзилофарингітів передбачає проведення серологічного тестування, що засновано на визначенні титру антитіл АСЛО й анти-ДНКази В. Наростання титру відбувається тільки через 2-3 тиж від початку захворювання, тому цей метод не може бути використаний для діагностики гострої БГСА-інфекції. АСЛО з'являється протягом 1-го тижня захворювання, але досягає своїх максимальних значень протягом 2-4-го тижня з наступним поступовим зниженням. Анти-ДНКаза В починає зростати з 5-6-го тижня від моменту інфікування, досягаючи найвищого рівня протягом 7-8-го тижня з подальшим поступовим зниженням.

Окрім звичного визначення антитіл, нині в клінічній практиці широко використовують швидкі тести для визначення антигена *S. pyogenes*; вони є високоспецифічними (понад 95%) та досить чутливими (понад 90%). У нашій країні доступний такий швидкий тест, як CITO TEST® STREP A від компанії «ФАРМАСКО». Застосування цих тестів має кілька значних переваг у визначенні етіології тонзилофарингіту. Отримання позитивного результату CITO TEST® STREP A дає змогу стверджувати, що захворювання зумовлено БГСА, а також своєчасно й обґрунтовано призначити антибіотикотерапію. Прийом ефективного антибіотика сприяє зменшенню ризику розвитку інфекційних і неінфекційних ускладнень, швидкому зменшенню інтенсивності та тривалості симптомів, запобігає поширенню інфекції. Негативний результат CITO TEST® STREP A виключає ймовірність інфікування стрептококами, демонструє недоцільність застосування антибіотиків і мінімізує наслідки необґрунтованого їх призначення, запобігає розвитку антибіотикорезистентності, допомагає уникнути появи побічних ефектів антибіотикотерапії та зменшити вартість лікування.

Стан пацієнта залежить від швидкості прийняття рішень та обґрунтованості лікарських призначень: з одного боку, несвоєчасне призначення антибіотика при стрептококовій ангіні призводить до виникнення тяжких ускладнень, а з іншого – необґрунтовану антибіотикотерапію отримують 70% пацієнтів. Етіологія гострого тонзилофарингіту передбачає застосування різних підходів до лікування. Якщо захворювання спровокував БГСА, то необхідно проведення 10-денного курсу антибіотикотерапії. У разі вірусного чи грибкового фарингіту застосування антибактеріальних препаратів недоцільне. Згідно з принципами доказової медицини, нині не існує ефективної етіотропної терапії вірусних тонзилітів, тому таким хворим призначають симптоматичне лікування: рясне пиття, нестероїдні протизапальні засоби, місцеву терапію для полегшення симптомів.

Федір Іванович перелічив основні причини надлишкового та неправильного використання антибіотиків. Підґрунтям необґрунтованої антибіотикотерапії є недостатнє знання клініки гострих респіраторних захворювань, спектра типових збудників та їхньої чутливості до антибіотиків, у разі лікування вдома – брак інформації, низька культура застосування методів експрес- і звичайної лабораторної діагностики. Значну роль відіграють бажання перестрахуватися та тиск із боку адміністрації в разі проблемного перебігу захворювання, трактування лабораторних даних із відзначенням появи мінімальних «бактеріальних» змін у загальному аналізі крові, проведення зайвих досліджень щодо інфікування атиповими збудниками.

Більшість випадків тонзилофарингітів вірусної чи бактеріальної етіології мають відносно доброякісний перебіг, самообмежені в часі. Доповідач закликав лікарів не призначати антибіотики з метою лікування ймовірної БГСА-інфекції без позитивного результату бакпосіву чи при негативному результаті швидкого тесту. Правильна послідовність дій лікаря передбачає збір анамнезу, фізикальне обстеження, за наявності обґрунтованих клінічних підозр – проведення швидкого тестування CITO TEST® STREP A. Починати антибіотикотерапію слід тільки за умови отримання позитивного результату експрес-тесту. Сучасні настанови передбачають застосування шкали Мак-Айзека для визначення доцільності застосування антибіотиків. Якщо кількість балів за шкалою Мак-Айзека дорівнює 0-1, хворі можуть лікуватися симптоматично без подальшого тестування на інфікування БГСА. Якщо за шкалою Мак-Айзека хворий отримав 4 бали, варто підтвердити інфікування БГСА за допомогою швидкого тесту перед призначенням антибіотика, за винятком випадків, коли таке тестування є недоступним. Якщо діагноз викликає сумніви чи не виконуються діагностичні критерії, початок антибіотикотерапії слід відтермінувати до отримання позитивного результату експрес-тесту чи бакпосіву.

Спікер навів ключові положення оновлених рекомендацій Американського товариства з інфекційних хвороб (IDSA, 2012) щодо діагностики та лікування стрептококового фарингіту. При підтвердженні бактеріального генезу захворювання варто призначати пероральний амоксицилін у дозі 50 мг/кг (одноразово, максимальна добова доза – 1000 мг) або 25 мг/кг (2 рази на добу, максимальна однократна доза – 500 мг) або амоксицилін/клавуланат (40 мг/кг амоксициліну 3 рази на добу, максимальна добова доза – 2 г) протягом 10 днів. За наявності алергії до пеніцилінів використовують пероральний цефалексин (20 мг/кг 2 рази на добу), цефадроксил (30 мг/кг, максимальна добова доза – 1 г), кліндаміцин (7 мг/кг 3 рази на добу), азитроміцин (12 мг/кг 1 раз на добу, максимальна добова доза – 500 мг), кларитроміцин (7,5 мг/кг 2 рази на добу). Лікування має тривати 10 днів, окрім курсу азитроміцину, тривалість якого становить лише 5 днів. Метою антибіотикотерапії при гострому тонзилофарингіті є прискорення одужання, запобігання розвитку ускладнень, зменшення інфікування інших осіб, профілактика гострої ревматичної гарячки та носійства БГСА.

Представники Кокранівської співпраці виконали метааналіз, присвячений аналізу ефективності антибіотиків у профілактиці болю в горлі. Виявлено недостатньо даних доказової медицини для рекомендації профілактичного застосування антибіотиків із метою запобігання рецидивній ангіні. Цей висновок спеціалісти Кокранівської співпраці намагалися збалансувати щодо відомих побічних ефектів і вартості антибіотикотерапії, ймовірності розвитку тяжких ускладнень. Автори наголосили на потребі проведення високоякісних рандомізованих контрольованих досліджень, у яких порівнюватиметься ефективність антибіотиків і плацебо в дорослих і дітей, які страждають на рецидивну ангіну, за такими показниками, як частота рецидивів, несприятливі наслідки, вихідні дні, кількість пропущених днів у школі, частота виникнення ускладнень. Експерти рекомендують проводити подальші дослідження та звітувати відповідно до заяви CONSORT.

Стосовно доцільності профілактичного призначення антибіотиків родичам, контактним із хворим на БГСА-тонзилофарингіт/скарлатину особам, то протимікробний засіб слід рекомендувати тільки за наявності типових клінічних ознак інфекції *S. pyogenes*; тривалість лікування також має становити 10 днів; безсимптомним контактним особам антибактеріальний препарат не призначають. Потрібно пам'ятати, що низький рівень мікробіологічної діагностики являє собою рушійну силу поширення антибіотикорезистентності в Україні.

Підготувала ***Тетяна Можина***

О.Є. Коваленко, д.м.н., професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Гострий біль при спондильозі спини та шиї: можливості сучасної топічної терапії

О.Є. Коваленко

Гостра й раптова поява неприємного відчуття в ділянці шиї та попереку, що обмежує рух, – саме такі скарги під час опитування пацієнтів найчастіше чують лікарі різних спеціальностей. Серед безлічі причин, які зумовлюють появу неспецифічного больового синдрому, неврологи та терапевти, сімейні лікарі й ревматологи виокремлюють спондильоз спини та шиї. Під терміном «спондильоз» приховується остеоартроз шийного/поперекового відділу хребта, який зумовлює звуження спинномозкового каналу, а іноді й порушення функції спинного мозку (мієлопатію) за рахунок тиску кісткових розростань (остеофітів) на сегменти спинного мозку (Kuo D. et al., 2020). Формування остеофітів у міжхребцевих отворах негативно позначається на корінцях спинномозкових нервів, які проходять через них, зумовлюючи появу клінічної симптоматики радикулопатії.

Відповідно до сучасних поглядів на механізм розвитку та прогресування захворювання остеоартроз уражає всі складові компоненти суглоба: хрящ і зв'язки, синовіальну оболонку та суглобову капсулу, субхондральну кісткову пластину й навколосуглобові м'язи, перебігаючи на тлі клітинного стресу, деградації міжклітинного матриксу (Лила А. и соавт., 2019).

Клінічна картина

Найчастіше на спондильоз страждають жінки середнього віку з генетичною схильністю до цього захворювання, а також пацієнти, які курять, ведуть сидячий спосіб життя, працюють в офісі, мають надмірну масу тіла чи ожиріння. Факторами ризику появи цервікального спондильозу є перенесена хлистова травма, котра спричинила раптове та різке розгинання-згинання в шийному відділі (притаманна для дорожньо-транспортних пригод, спортивних тренувань), надмірні фізичні навантаження, стрес і тривожні стани (Kuo D. et al., 2020).

Біль – один із перших і основних проявів шийно-поперекового спондилоартрозу; інтенсивність і вираженість клінічної симптоматики залежать від ступеня стенозу спинномозкового каналу та залученості нейронних структур. Навіть мінімальне звуження дає знати про себе болем, який спочатку з'являється тільки при фізичних навантаженнях або тривалому перебуванні в незручному положенні. У міру прогресування стенозу больові відчуття набувають постійного характеру, порушуючи навіть нічний сон. Ураження шийного відділу може проявлятися неспецифічними больовими відчуттями в потилиці, шиї, очах, вухах, а також мігренню, хворобливістю в м'язах – трапецієподібному, найдовшому м'язі голови та шиї, дельтоподібному, м'язі зовнішньої поверхні плеча та лопатки. Характерними ознаками спондильозу попереку є люмбоішалгії, порушення чутливості в ділянці стопи, відчуття повзання мурашок, оніміння в литках, поколювання в ногах. Окрім основного симптому, пацієнтів турбують дискомфорт при поворотах голови / нахилах тулуба, обмеження рухів в ураженому відділі, поява хрускоту при різких нахилах, утруднення відведення та згинання плеча, що супроводжується вимушеною зміною положення голови й постави. Прогресування стенозу та посилення компресії спинного мозку супроводжуються поступовим наростанням спастичного парезу, парестезій, атрофії м'язів і розвитком млявих паралічів (Kuo D. et al., 2020).

Консервативне лікування: фокус на топічні засоби

Стратегія лікування спондильозу залежить від тяжкості клінічної симптоматики: за відсутності симптомів тривоги, значної мієлопатії консервативна терапія спрямована на зняття болю, поліпшення функціональних можливостей у повсякденній діяльності та запобігання стійкому ушкодженню нервових структур. Із метою знеболення призначають різноманітні фармакологічні засоби: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), оральні стероїди, міорелаксанти, протисудомні засоби й антидепресанти.

У сучасних європейських і міжнародних рекомендаціях щодо лікування остеоартрозу колінних суглобів зазначається, що використання НПЗП припускається як засобів вибору для нівелювання болю (Bruyère O. et al., 2014). Традиційно препарати саме цієї групи використовуються для зменшення больового синдрому при шийно-поперековому спондильозі. Проте найбільший аналгетичний ефект розвивається при комбінації перорального НПЗП із топічним нанесенням протизапальних засобів (Вырва О., 2014; Пономарев В., 2013). Низка авторів, ураховуючи зростання ризику розвитку побічних дій за одночасного застосування системних і топічних форм НПЗП, вважають за доцільне поєднувати пероральну терапію НПЗП із застосуванням локальних засобів, які не містять НПЗП, але мають протизапальний ефект. Такі місцеві засоби здатні змінити потік больових імпульсів із вогнища ураження в центральну нервову систему, не провокуючи появи НПЗП-гастро-й ентеропатій (Шишкова В., 2019). Зазначені фармакодинамічні властивості дають змогу призначати топічні форми, що не мають у своєму складі НПЗП, практично всім пацієнтам, у т. ч. літнім хворим, особам із супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Топічні форми без НПЗП: капсаїцин

Серед багатьох топічних форм без НПЗП виокремлюють комбіновані засоби, що містять похідні капсаїцину. Цей вибір ґрунтується на даних доказової медицини: Європейська протиревматична ліга (EULAR), Міжнародне товариство з дослідження остеоартрозу (OARSI), Американська колегія ревматологів (ACR) рекомендують використовувати топічні форми капсаїцину та віддавати перевагу місцевому лікуванню над пероральним прийомом НПЗП у разі легкої/помірної інтенсивності больового синдрому (Peppin J., 2014). Швидкоплинний час не позначився на цих рекомендаціях. Останні доказові дані знову й знову підтверджують результативність капсаїцину в нівелюванні больового синдрому. Нещодавно опублікований огляд літератури підтверджує доцільність застосування топічного капсаїцину в терапії болю, пов'язаного з ураженням суглобів кисті, колінних, плечових і стегнових суглобів (Guedes V. et al., 2018). Ці самі автори підкреслюють хороший профіль безпеки й ефективності капсаїцину порівняно з плацебо.

Варто навести результати нещодавно опублікованого систематичного огляду та метааналізу 28 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД; n=7372), де порівнювалася ефективність топічних НПЗП, топічного капсаїцину та плацебо в лікуванні болю за остеоартриту (Persson M. et al., 2018). На жаль, автори систематичного огляду не знайшли РКД, де проводилося би пряме порівняння топічних НПЗП і локального капсаїцину, але вчені зробили впевнений висновок щодо переваги топічного капсаїцину над плацебо (величина ефекту (ВЕ) 0,41; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,17-0,64). Вони також підкреслили відсутність статистично значимої різниці в нівелюванні болю під час застосування топічного НПЗП і топічного капсаїцину (ВЕ 0,04; 95% ДІ від -0,26 до 0,33), тобто ці препарати визнані однаково ефективними в лікуванні болю (Persson M. et al., 2018).

Ще в декількох РКД отримано хороші результати при застосуванні крему капсаїцину: він добре втамував біль при міофасціальному больовому синдромі (Romero V. et al., 2019), діабетичній нейропатії (Yang X. et al., 2019); в останній роботі підкреслена метаболічна нейтральність капсаїцину, яка дає змогу застосовувати його навіть при супутньому цукровому діабеті. Крім того, наводяться дані щодо здатності капсаїцину пригнічувати секрецію соляної кислоти, стимулювати синтез захисного шару слизу та покращувати кровоток слизової оболонки шлунка (Srinivasan K., 2016). Такі протекторні властивості капсаїцину мають велике значення за супутнього системного застосування НПЗП. Слід наголосити, що сучасні топічні лікарські форми містять синтетичний аналог капсаїцину – нонівамід, який має всі властивості свого природного попередника: його локальне застосування спричиняє роздратування шкірних рецепторів, поліпшення мікроциркуляції в тканинах, а також нівелювання болю.

Диметилсульфоксид (ДМСО)

ДМСО, який широко використовується в топічних формах, відомий також як димексид. ДМСО є нетоксичною хімічно стабільною речовиною, що чинить потужну дію в низьких концентраціях, є сумісним із багатьма іншими компонентами, тому димексид застосовується як своєрідний «носій», або «пенетрант», для доставки основної діючої речовини до зони запалення

(Kollerup Madsen B. et al., 2018). Крім того, ДМСО притаманні деякі плейотропні ефекти (протизапальний, знеболювальний та антиоксидантний), які роблять його дуже привабливим для внесення до складу топічних лікарських засобів.

Фармакологи підкреслюють важливість вибору оптимального засобу для полегшення проникнення препаратів крізь дерму, адже він не тільки впливає на ефективність місцевого лікарського засобу, а й зумовлює появу побічних дій (Barkin R., 2015). У систематичному огляді, присвяченому саме ДМСО, повідомляється можливість виникнення побічних дій при його застосуванні за умови використання великих доз препарату, але підкреслюються легкість і тимчасовість небажаних явищ (Kollerup Madsen B. et al., 2018). Автори цієї роботи наполягають на тому, що використання малих доз ДМСО є цілком безпечним. Інший систематичний огляд результатів РКД, які аналізували ефективність топічних засобів у нівелюванні регіонального больового синдрому, підтвердив доцільність застосування ДМСО через його здатність поліпшувати стан хворих і зменшувати вираженість болю (Żyluk A. et al., 2018).

Камфора та терпентинова олія

Перелік інших місцевих засобів, які традиційно використовують для зменшення болю, доповнюють камфора рацемічна та терпентинова олія. Камфора належить до подразнювальних засобів із т. зв. відтягувальним ефектом: після нанесення на шкіру відбувається подразнення нервових рецепторів, що зумовлює рефлекторне локальне розширення кровоносних судин, появу відчуття тепла та зменшення болю (Barkin R., 2015). Залежно від концентрації камфори змінюється клінічний ефект: у мінімальних дозах вона гальмує активність запального процесу, а у вищих – зменшує інтенсивність болю та дискомфорту.

Терпентинова олія (скипидар) вважається безпечним знеболювальним засобом для місцевого застосування; її використання як локального анальгетику схвалено FDA (Musharraf M. et al., 2017). Скипидар, основними складовими якого є терпіни, пінен і камфен, отримують із соснової живиці. Згідно з даними клінічних досліджень, аналгетичні властивості терпинтинової олії порівнюють з ефективністю капсаїцину в лікуванні діабетичного нейропатичного болю (Musharraf M. et al., 2017).

Капсикам® – болезаспокійлива мазь для зовнішнього застосування

Усі зазначені засоби є складовими компонентами відомої локальної форми – мазі Капсикам® (компанія-виробник – Grindex); 1 г мазі містить 50 мг диметилсульфоксиду, по 30 мг камфори рацемічної та терпентинової олії, 2 мг синтетичного аналога капсаїцину (нониваміду) та 20 мг бензилнікотинату. Ефективність і безпечність Капсикаму оцінювалися багатьма вітчизняними вченими, які описують наявність у препарату аналгетичної, протизапальної, антиоксидантної та подразнювальної дій (Вырва О., 2014; Пономарев В., 2013). Додаткова локальна протизапальна дія препарату на м'які м'язово-фасціальні структури дозволяє підвищити ефективність лікування та прискорити процес одужання. Капсикам® – засіб вибору для лікування легких/помірних проявів дорсалгій, його доцільно використовувати як монотерапію й у складі комбінованого лікування амбулаторних хворих (Пономарев В., 2013). Застосування Капсикаму як топічного аналгетику визнано перспективним і доцільним (Рачин А. та співавт., 2017).

При нанесенні на шкіру мазь Капсикам® швидко всмоктується; вже через декілька хвилин з'являється відчуття тепла та спостерігається локальне підвищення температури, що зменшує м'язове напруження в ураженій ділянці. Аналгетичний ефект Капсикаму зазвичай розвивається через 30 хв і зберігається протягом 3-6 год, тому його можна застосовувати 2-3 рази на добу протягом 7-10 днів. Безпечність препарату, достатня ефективність, легкість використання й економічна доступність дають змогу рекомендувати Капсикам® хворим на шийно-поперековий спондильоз, у т. ч. за наявності супутньої гастроентерологічної патології або цукрового діабету, для надання само- та взаємодопомоги.

Список літератури знаходиться в редакції.

Капсикам®
Моя сила у русі!

30 хвилин

- Комплексний ефект 5 активних компонентів[1, 2, 3]
- Зменшує біль у м'язах і суглобах[1, 2, 3]
- Не містить НПЗЗ[1]

НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Капсикам®. 2. Рачин А. П. Капсаициноиды в терапии боли: мишени патогенетической терапии / А. П. Рачин, М. Н. Шаров, С. Н. Выговская и др. // РМЖ. — 2017. — № 24. — С. 1800–1804. 3. Шишкова В. Современный взгляд на выбор безопасной терапии при болях в суставах и спине у пациента с коморбидной патологией / В. Шишкова // Врач. — 2018. — № 5. — С. 72–80.

Grindex

Скорочена інформація про лікарський засіб Капсикам®.
Склад: *діючі речовини:* диметилсульфоксид, камфора рацемічна, олія терпентинна, бензилнікотинат, нонівамід; 1 г мазі містить 50 мг диметилсульфоксиду, 30 мг камфори рацемічної, 30 мг олії терпентинної, 20 мг бензилнікотинату, 2 мг нониваміду. **Лікарська форма.** Мазь. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються місцево при болю у суглобах та м'язах. **Показання.** Препарат застосовувати при м'язовому та суглобовому болю: як розігріваючий засіб у спортивній медицині. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; •схильність до судом, бронхоспазму; •виразки або шкірні захворювання. **Побічні реакції.** При підвищеній чутливості шкіри до компонентів мазі можуть виникати свербіж, набряк або кропив'янка, можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, подразнення, відчуття печіння, почервоніння та ін. **Спосіб застосування та дози.** При м'язовому та суглобовому болю на уражену ділянку наносити за допомогою аплікатора 1-3 г мазі 2-3 рази на добу залежно від інтенсивності болю та накладати пов'язку, щоб збільшити тепловий ефект. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** АТ «Гріндекс», вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія. та АТ Таллінський фармацевтичний завод, вул Тонді 33, 11316 Таллінн, Естонія.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Призначена для розповсюджування на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. Р.П. № UA/6191/01/01 від 12.04.2017 (термін дії необмежений).

За додатковою інформацією звертайтесь до Представництва «АС «Гріндекс»:
03040, м. Київ, вул. Красилівська 11, оф. 3. Тел. (044) 498-42-32.
E-mail: info@grindeks.ua, https://www.grindeks.ua, https://kapsikam.ua

ЕРГОФЕРОН

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГРВІ ТА ГРИПУ

Посилена противірусна дія[1]

Комбінований ефект: імунотропний, противірусний, протизапальний та антигістамінний[1]

Ефективність в лікуванні грипу співставна з озельтамівіром[2]

Застосовують дорослим та дітям віком від 6 місяців

ergoferon.com.ua

[1] Інструкція для медичного застосування препарату Ергоферон.

[2] Rafalsky V. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. International Journal of Infectious Disease. 2016 Oct; 51: 47-55.

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

Р.П. МОЗ України № UA/12931/01/01 від 21.03.18 р. Виробник: ЗАТ Сантоніка, Литва.

Постковідний синдром: практичні запитання сімейних лікарів і відповіді спеціалістів

І.О. Мітюряєва

Під час практичного тренінгу «Постковідний синдром (ПКС): практичні запитання сімейних лікарів і відповіді спеціалістів», який відбувся 3 березня у форматі онлайн, на найактуальніші запитання відповіла завідувачка кафедри педіатрії 4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Інга Олександрівна Мітюряєва.

Відповідно до вітчизняних статистичних даних, захворюваність на коронавірусну хворобу (COVID-19) у зимово-весняний сезон 2021 р. не лише не зменшується, а й продовжує зростати. Наразі відомі дві основні патогенетичні ланки COVID-19: потужна запальна відповідь та активація системи згортання крові. Надмірне запалення асоціюється з поліорганним ураженням, активація коагуляції – з ризиком розвитку тромбозів. Вважається, що імунітет до коронавірусної інфекції асоціюється не стільки з виробленням антитіл (АТ), скільки з функціонуванням Т-клітинної ланки.

Сімейних лікарів часто турбують такі питання, як тривале (2-3 тиж) збереження субфебрилітету, хронічної втоми, слабкості після COVID-19; стійкий кашель на тлі нормального самопочуття й нормальних результатів лабораторних та інструментальних досліджень; поява нереспіраторної симптоматики (біль у суглобах і хребті, скутість у рухах, гіперестезії, серцебиття, болі в животі, нудота тощо). Таку клінічну картину узагальнюють терміном ПКС, який являє собою синдром мультисистемного запалення, що, очевидно, пов'язаний із попереднім впливом COVID-19 (Mirza A. et al., 2021; Coffey D., 2021; Goodman B., 2021). Перші випадки ПКС було зафіксовано ще навесні 2020 р.

За даними літератури, клінічними проявами ПКС (або багатосистемного запального синдрому) є гарячка, значна слабкість, невралгії, головний біль, запаморочення, парестезії, зміни чутливості, висипи, кон'юнктивіт, легкі набряки повік, пальців стоп, кистей, поліартралгії, міалгії, біль у животі, діарея, блювання, міокардит, лівошлуночкова дисфункція, шок, лімфаденопатія. У лабораторних аналізах може спостерігатися значне підвищення маркерів запалення, тропоніну, D-димерів (Mirza A. et al., 2021; Coffey D., 2021; Goodman B., 2021; Henderson L.A. et al., 2020).

В основі патогенезу ПКС лежать два провідні механізми: утворення автоантитіл до інтерферону, клітин м'язів і сполучної тканини (особливо в осіб із генетичною схильністю до надмірної імунної відповіді), а також імунна дисрегуляція, що включає активацію інтерлейкіну-1, порушення інтерферонової відповіді, сповільнення вірусного кліренсу й АТ-залежне посилення інфекції (Mirza A. et al., 2021; Coffey D., 2021; Goodman B., 2021; Henderson L.A. et al., 2020).

Американською колегією ревматології запропоновано алгоритм діагностики ПКС, згідно з яким на першому етапі проводяться загальноклінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою та визначенням швидкості осідання еритроцитів, визначення показників метаболічної панелі, С-реактивного білка, полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) або серологічне обстеження для виявлення COVID-19. Серологічне обстеження підтверджує коронавірусну інфекцію в 90% пацієнтів із ПКС, але ПЛР є позитивною лише у 20-40% таких хворих. Другий етап включає електро- та ехокардіографію, магнітно-резонансну томографію серця, визначення тропонінів і D-димерів, феритину, прокальцитоніну, лактатдегідрогенази, цитокінів (інтерлейкінів-6 та -10, фактора некрозу пухлини) (Henderson L.A. et al., 2020).

Схема лікування ПКС продовжує обговорюватися. Із цією метою застосовуються метилпреднізолон, внутрішньовенне введення імуноглобулінів, аспірин, тоцилізумаб, антагоністи рецепторів до інтерлейкіну-1 тощо (Cirks B.T. et al., 2021). Проте слід зауважити, що проблема полягає не лише в самому ПКС, а й у загостренні хронічних запальних захворювань унаслідок цитокінового шторму, опосередкованого коронавірусною інфекцією. Імунна система осіб із рецидивуючими респіраторними захворюваннями, хоча й не має грубих первинних і набутих порушень, характеризується високою напруженістю процесів імунного реагування, порушенням міжклітинної кооперації та недостатністю резервних можливостей. У таких пацієнтів у гострому періоді всіх гострих респіраторних інфекцій спостерігається своєрідна декомпенсація імунітету, а в період реконвалесценції – відновлення резервних можливостей системи інтерферону та лімфопоезу (Абатуров А.Е., 2020).

При обговоренні лікування COVID-19 і ПКС у лікарів загальної практики нерідко постають такі запитання: чи доцільно призначати антибіотикотерапію при вірусній пневмонії, спричиненій коронавірусом; чи потрібні муколітики при сухому кашлі в разі такої пневмонії. На сьогодні провідними патогенами є мікст-інфекції. Наприклад, в етіологічній структурі гострих фарингітів бактеріальні моноінфекції становлять 26%, вірусні моноінфекції – 33%, мікст-інфекції «бактерія + вірус» – 20%, «типова + атипова флора» – 20%, «вірус + вірус» – 12% (Esposito S. et al., 2004). Така поширеність бактеріальних і мікст-інфекцій зумовлює доцільність застосування антибіотикотерапії. Що стосується муколітиків, то їх застосування покращує мукоціліарний кліренс і сприяє відновленню слизової оболонки дихальних шляхів після інфекції.

На жаль, наявні клінічні рекомендації та протоколи не пропонують протирецидивного лікування гострих респіраторних захворювань (NICE, 2018; Windfuhr J.P. et al., 2016). Цю функцію можуть виконувати препарати АТ, які вже активно використовуються в онкології, імунології, трансплантології та інших галузях медицини. Широке використання препаратів на основі АТ обмежується у зв'язку з високою вартістю виробництва та через часті побічні ефекти. Подолати ці обмеження можна шляхом застосування високих розведень АТ, які отримують шляхом поступового зниження концентрації АТ до надзвичайно низького рівня. Доклінічні та клінічні дослідження продемонстрували, що сильно розбавлені АТ до інтерферону-γ ефективні проти грипу й інших респіраторних інфекцій. Установлено також, що високі розведення АТ до інтерферону-γ спричиняють конформаційні зміни останнього та покращують зв'язування інтерферону-γ з відповідним рецептором. В експериментальному дослідженні з'ясувалося, що застосування високих розведень АТ до інтерферону-γ збільшує виживаність мишей, інфікованих грипом А (Tarasov S.A. et al., 2020).

Інтерферон-γ являє собою протизапальний цитокін, який індукує такі імунні реакції, як активація фагоцитів і диференціювання Т-хелперів 1 типу, забезпечуючи високу опірність імунної системи до інфекцій. Вплив на інтерферон-γ є універсальним імуномодулювальним, оскільки цей інтерферон впливає і на вроджений, і на набутий імунітет, а також він ефективний як за вірусних, так і за бактеріальних інфекцій (Camilli G. et al., 2018).

Препарат Ергоферон – комплексний лікарський засіб на основі високих розведень АТ до інтерферону-γ, рецепторів CD4 та гістаміну. АТ до інтерферону-γ та рецепторів CD4 забезпечують противірусну й імуномодулювальну дії, а АТ до гістаміну – противірусний та антигістамінний ефекти. Перевагами Ергоферону є висока ефективність, яку можна порівняти з еталонними фармакологічними препаратами; адаптивний фізіологічний характер дії в організмі; відсутність токсичності та розвитку толерантності чи звикання; можливість поєднання з будь-якими іншими препаратами без небажаної лікарської взаємодії. Важливо, що **Ергоферон реалізує водночас етіотропну, патогенетичну та симптоматичну дії при грипі та гострих респіраторних вірусних захворюваннях; йому притаманний широкий спектр активності, який охоплює всі респіраторні віруси та мікст-інфекції. За ефективністю Ергоферон зіставний з озельтамівіром (рис. 1, 2).** Препарат має потужну доказову базу, що включає 7 Кокранівських оглядів, 1 міжнародне наглядове дослідження за участю 8411 пацієнтів, 6 рандомізованих контрольованих досліджень. Проведені клінічні випробування продемонстрували, що **Ергоферон знижує тривалість захворювання та відновлює нормальний**

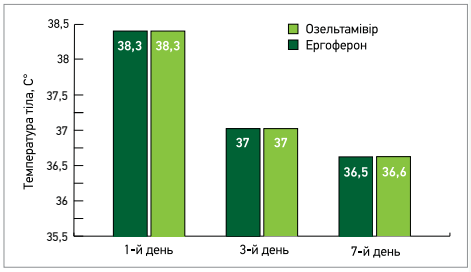


Рис. 1. Динаміка температури тіла у хворих на грип під впливом лікування Ергофероном або озельтамівіром (Рафальский В.В. и соавт., 2016)

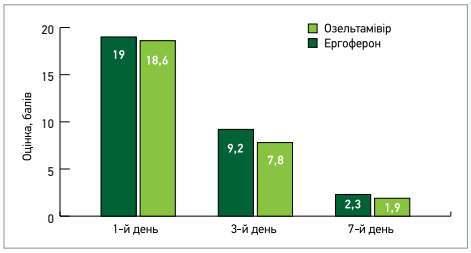


Рис. 2. Динаміка вираженості симптомів інтоксикації у хворих на грип під впливом лікування Ергофероном або озельтамівіром (Рафальский В.В. и соавт., 2016)

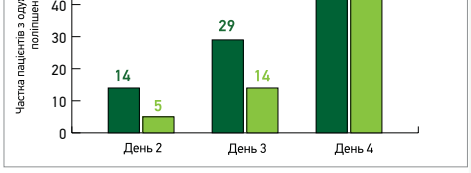


Рис. 3. Ергоферон достовірно перевершує плацебо за ефективістю терапії

рівень інтерферону-γ в осіб із вихідними низькими його показниками (Геппе Н.А. и соавт., 2014; Крамарьов С.О., Закордонець Л.В., 2014) (рис. 3). Включення препарату до комплексної терапії позалікарняних пневмоній дозволяє зменшити тривалість основних симптомів захворювання (температурна реакція, біль у грудній клітці, продуктивний кашель, аускультативні зміни), а також скоротити тривалість антибактеріальної терапії та термін стаціонарного лікування. Порівняно з групою контролю на тлі лікування Ергофероном у пацієнтів із бронхіальною астмою зменшуються лихоманка, кашель і вираженість інфекційного токсикозу (Сабитов А.У., Ершова А.В., 2015).

Ергоферон може призначатися для профілактики та лікування грипу А та В; гострих респіраторних вірусних інфекцій, зумовлених вірусом парагрипу, аденовірусами, респіраторно-синцитіальним вірусом, коронавірусами; герпесвірусних інфекцій (лабіальний герпес, офтальмогерпес, генітальний герпес, вітряна віспа, оперізуючий герпес, інфекційний мононуклеоз); гострих кишкових інфекцій

Продовження на стор. 32.

Постковідний синдром:
практичні запитання сімейних лікарів і відповіді спеціалістів

Продовження. Початок на стор. 31.

вірусної етіології (спричинених каліцивірусами, аденовірусом, коронавірусами, ротавірусом, ентеровірусами); ентеровірусного та менінгококового менінгіту; геморагічної лихоманки з нирковим синдромом; кліщового енцефаліту. **Профілактична схема прийому Ергоферону (по 1 таблетці 1 р/день) сприяє підтримці високої готовності організму до зустрічі з вірусами, підвищує чутливість рецепторів до інтерферонів і вибірково збільшує здатність клітин виробляти інтерферон-γ у відповідь на інфекцію.** Оскільки при коронавірусній інфекції кліренс вірусу сповільнений, є доцільним тривале застосування профілактичних доз Ергоферону. Рекомендований термін профілактичного курсу визначається індивідуально й може становити 1-6 міс.

Якщо метою призначення препарату є не профілактика, а лікування, в перші 2 год терапії Ергоферон приймають кожні 30 хв, потім – іще 3 таблетки через рівні проміжки часу. Починаючи з 2-ї доби та надалі препарат приймають по 1 таблетці 3 р/добу до повного одужання.

Терапевтичний ефект Ергоферону розвивається вже після 1-го дня лікування, що проявляється нормалізацією температури тіла в третини пацієнтів. За даними міжнародної спостережної програми «ЕРМІТАЖ», **уже на 1-й день лікування частка пацієнтів із нормальною температурою тіла (≤37 °С) становила 29%, на 2-й – 78%, на 3-й – 95% (Геппе Н.А. и соавт., 2017).** Оскільки Ергоферону властива багатофакторна противірусна, протизапальна й антигістамінна дія, цей препарат ефективний навіть при пізньому (після 48 год від початку захворювання) початку лікування. У разі раннього початку лікування (протягом 1-ї доби від появи симптомів) тривалість симптоматики зменшується максимально на 9 год порівняно з більш пізнім призначенням Ергоферону. Це вигідно відрізняє Ергоферон від синтетичних противірусних препаратів, які мають належну ефективність лише на початку хвороби.

1. Інструкція для медичного застосування.
2. Хлыпакова Ю.Н., Плоскирева А.А., Яцышина С.Б., Нейровегетативная дисфункция в период напряжения адаптацинно-компесаторных реакций при острых респираторных у детей и терапевтические подходы к ее коррекции. Педиатрия. 2017: 96(4).

Детальна інформація згідно Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тенотен дитячий. Інформація виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я, призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для індивідуального розповсюдження, а також для розповсюдження на спеціалізованих заходах. Категорія відпуску: без рецепта. Лікарський засіб має протипоказання та може викликати побічні реакції. Перед застосуванням слід обов'язково проконсультуватися з лікарем і ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Для отримання додаткової інформації про препарат Ви можете звернутися в ТОВ «Матеріа Медика – Україна», (Ліцензія № АВ599818) 03062, м. Київ, вул. Нивська, 20 або за телефоном +38 (044) 400-90-78. Тенотен дитячий UA/8588/01/01 від 13.07.2018. Виробник: ЗАТ Сантоніка, Литва. Про будь-які відомості щодо побічних реакцій препарату повідомте за телефоном +38 (044) 400-90-78.

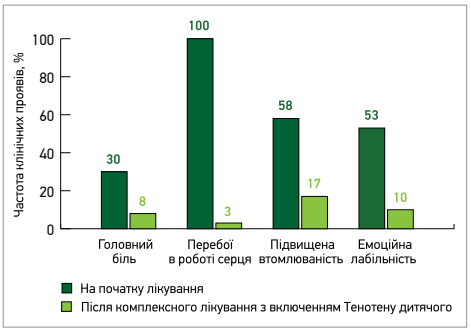


Рис. 4. Динаміка вегетативних і психоемоційних порушень у пацієнтів із ГРВІ після 3 міс терапії Тенотеном дитячим

Важливо, що Ергоферону властивий відмінний профіль безпеки. Так, у жодному контрольованому дослідженні цього препарату не було відзначено значимих небажаних явищ. Система фармаконагляду також не зареєструвала значущих побічних ефектів, у т. ч. відтермінованих. Експериментально та клінічно доведено, що **Ергоферон сприяє формуванню адекватного противірусного ефекту щодо широкого спектра вірусів без ризику розвитку резистентності, тому частота курсів лікування не обмежена.**

Хоча COVID-19 у дітей зазвичай має легкий перебіг, унаслідок анатомо-фізіологічних особливостей дитячого організму висока ймовірність виснаження адаптаційних можливостей із подальшим розвитком астеновегетативного синдрому. Останній зазвичай проявляється астенією, функціональними соматовегетативними розладами: порушенням сну (збільшення потреби в сні, тривале засинання, поверхневий сон, часті пробудження), зниженням апетиту, пітливістю, стійким дермографізмом.

Після COVID-19 у дітей нерідко розвивається вегетативна дисфункція з артеріальною гіпертензією, а також частіше спостерігаються випадки появи енурезу. Патогенетичними ланками вегетативної дисфункції при ПКС є мінімальна мозкова дисфункція, психоемоційні порушення, гіперкатехоламінемія, гіпоксія й окисний стрес, дисциркуляторні розлади. У таких випадках для лікування можна застосовувати препарат Тенотен, який містить АТ до мозкоспецифічного білка S-100. **Тенотену притаманні ноотропний, вегетотропний, нейропротекторний (антигіпоксичний) і заспокійливий ефекти.** Заспокійливій дії Тенотену властива відсутність надмірної седації, а також антиастенічний, протитривожний, антидепресивний і стресопротекторний компоненти.

У госпіталізованих дітей із ГРВІ Тенотен продемонстрував статистично значимі переваги, які свідчать про позитивний вплив препарату на нормалізацію стану ВНС і на адаптаційно-компенсаторні реакції. Так, **у більшості дітей після закінчення курсу терапії Тенотеном дитячим відзначалися статистично значиме зменшення вираженості астеноневротичних скарг, головного болю, неприємних відчуттів і відчуттів перебоїв у ділянці серця, зниження рівня тривожності, ослаблення проявів емоційної лабільності, поліпшення показників концентрації уваги** ($p<0,01$) (рис. 4) (Хлиповка Ю.Н. і співавт., 2017).

В експерименті було з'ясовано, що анксіолітична дія Тенотену є зіставною з діазепамом (Коплик Е.В. и соавт., 1995), а ноотропна дія перевищує аналогічну ефективність пірацетаму (визначено за впливом на процес навчання) (Воронина Т.А. и соавт., 2009). **Введення Тенотену також зменшує площу ішемічного ушкодження мозку в експериментальних умовах, що свідчить про його нейропротекторну й антигіпоксичну дію.** Це особливо важливо в аспекті ПКС, який супроводжується неврологічними розладами. Після застосування цього препарату спостерігається достовірне зменшення систолічного та діастолічного артеріального тиску. Така здатність знижувати патологічну гіпертензивну відповідь сприятливо впливає на самопочуття пацієнтів і перебіг ПКС. При виражених симптомах Тенотен необхідно приймати по 2 таблетки 3 р/добу, а при помірно виражених – по 1 таблетці 3 р/добу. Середня тривалість курсу терапії становить 1-3 міс, максимальна – 6 міс.

Отже, до комплексної схеми лікування ПКС доцільно включати Ергоферон, який запобігає виснаженню імунної системи, та Тенотен, що чинить виражену антиастенічну дію, протидіє погіршенню функції центральної нервової системи, запобігає гіпоксії.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

С.В. Зайков, д.м.н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Імунсил® D3: інноваційний підхід до зміцнення імунітету

С.В. Зайков

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричинена новим коронавірусом SARS-CoV-2, стала третім у XXI столітті випадком переходу коронавірусної інфекції із зоонозного резервуара до людей після тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) та близькосхідного респіраторного синдрому (MERS) (Ye Z.W. et al., 2020; Andersen K.G. et al., 2020).

Поточна пандемія характеризується унікальними епідеміологічними ознаками: високими показниками розповсюдження інфекції, значною частотою асимптоматичних випадків, різноманіттям симптоматики, невідомими біомаркерами та предикторами прогресування, тривалою здатністю конвалесцентів виділяти вірус у довкілля (Nishiura H. et al., 2020; Day M., 2020; Sanche S. et al., 2020; D'Arienzo M., Conigliob A., 2020; Sudre C.H. et al., 2020; Hartman W.R. et al., 2020).

Коронавірусній інфекції притаманні тривалий інкубаційний період і значна тривалість захворювання (навіть у випадках незначної тяжкості) (Lauer S.A. et al., 2020), що підвищує важливість втручань, які скорочують тривалість хвороби та період інфекційної небезпеки пацієнта для інших. Важливим фокусом уваги медичної спільноти щодо COVID-19 є зв'язок перебігу хвороби з імунною функцією, яка тісно пов'язана зі вмістом цинку в організмі (Wessels I. et al., 2017; Maares M. et al., 2016).

Цинк, який є другим за поширеністю слідовим елементом в організмі людини після заліза, міститься в >10% усіх білків людини та має множинні ролі в біологічних процесах, у т. ч. у функціонуванні імунітету (Andreini C. et al., 2006). Цинк бере участь у підтримці бар'єрної функції шкіри, генетичній регуляції функціонування лімфоцитів, нормальному розвитку (процеси проліферації, диференціації та дозрівання) й функціонуванні клітин неспецифічного імунітету (нейтрофілів, природних кілерів), регуляції міжклітинних сигнальних шляхів між клітинами імунної системи (Shankar A.H. et al., 1998; Skalny A.V. et al., 2020). Широкий вплив цинку на ключові аспекти імунітету людини ґрунтується на багатогранності ролей цього мікроелемента, в т. ч. на участі в базових клітинних функціях (реплікація ДНК, транскрипція РНК, поділ та активація клітин), а також на антиоксидантній, мембраностабілізувальній і протизапальній дії (Gammoh N., Rink L., 2019). Доведено, що цинк збільшує продукцію інтерферону-α в лейкоцитах, підвищуючи їхню противірусну активність (Skalny A.V. et al., 2020).

Продемонстровано також безпосередню противірусну активність цинку (Read S.A. et al., 2019; Wessels I. et al., 2017), у т. ч. здатність цього мікроелемента успішно інгібувати реплікацію вірусу SARS-CoV у культурі клітин (te Welthuis A.J.W. et al., 2010). Інше випробування *in vitro* встановило, що цинк потужно інгібує папаїноподібний білок-2 – вірусну протеазу вірусу SARS-CoV, що має провідну роль у вірулентності останнього (Han Y.-S. et al., 2005). Оскільки геном нового коронавірусу SARS-CoV-2 є дуже схожим на геном SARS-CoV, цинк має потенціал безпосередньої противірусної дії також і щодо SARS-CoV-2 (Mossink J.P. et al., 2020).

Дефіцит цинку супроводжується дисфункцією імунної системи та підвищенням схильності до вірусних інфекцій (Mossink J.P. et al., 2020). В аспекті COVID-19 особливо важливим є те, що дефіцит цинку спричиняє лімфопенію та посилює апоптоз лімфоцитів (Kolenko V.M. et al., 2001), спричиняючи своєрідний імунодефіцит, а також зумовлює розлади фагоцитозу, зменшення вироблення антитіл та інтерферону-γ (Wessels I. et al., 2017; Haase H., Rink L., 2009; Mocchegiani E. et al., 2014).

Цікаво, що групи ризику цинку та тяжкого перебігу й фатальних наслідків COVID-19 збігаються, адже це особи похилого віку, пацієнти із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, хронічними респіраторними захворюваннями, артеріальною гіпертензією, ожирінням та злоякісними пухлинами. Це може пояснюватись як чинниками з боку самої хвороби, так і ятрогенними факторами: тіазидні діуретики зменшують тканинні концентрації цинку, а деякі антигіпертензивні препарати (каптоприл, раміприл, верапаміл, валсартан, лозартан) знижують уміст цинку в сироватці крові (Mossink J.P. et al., 2020).

Симптомами дефіциту цинку є не лише розлади імунної функції, а й розлади нюху та смаку. Запропоновано навіть застосовувати добавки цинку для лікування порушень смакових відчуттів (Bar-On Y. et al., 2020; Yagi T. et al., 2013). Хоча малоймовірно, що погіршення нюху та смаку при COVID-19 є наслідком дефіциту цинку, нещодавні дані свідчать про ймовірний опосередкований зв'язок між кількістю нюхових рецепторів і функціонуванням системи вродженого імунітету (Rodriguez S. et al., 2020).

На клітинному рівні запалення спричиняє зниження вмісту цинку в клітині та, навпаки, дефіцит цинку сприяє посиленню запалення (Olechnowicz J. et al., 2018; Wong C. et al., 2015). Дефіцит цинку несприятливо впливає на імунну функцію, підвищуючи схильність до інфекцій (Wessels I. et al., 2017; Maares M. et al., 2016); натомість добавки цинку покращують перебіг пневмоній і скорочують тривалість вірусних інфекційних захворювань (Shankar A.H., Prasad A.S., 1998; Qasemzadeh M.J. et al., 2014; Bhandari N. et al., 2002; Brown K.H. et al., 2013). Було також продемонстровано сприятливі ефекти цинку при застуді та герпесвірусній інфекції (Skalny A.V. et al., 2020; Read S.A. et al., 2019; Wessels I. et al., 2017). Уже станом на кінець серпня 2020 р. у США тривало 12 клінічних досліджень, присвячених вивченню цинку як профілактичного засобу чи компонента складової терапії при COVID-19 (www.clinicaltrials.gov).

Дефіцит цинку вражає >2 млрд людей у всьому світі (Kumssa D.B. et al., 2015), а помірні недостатності цього мікроелемента спостерігаються ще частіше (Wessells K.R., Brown K.H., 2012). Основними харчовими джерелами цинку є морепродукти – устриці (673%), краби (49%), омари (31%); яловичина (64%) та курятина (22%). Що стосується рослинних продуктів, то лише боби (26%) та гарбузове насіння (20%) здатні забезпечити суворих вегетаріанців великою кількістю цинку (наведені в дужках відсоткові частки являють собою частки рекомендованого Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) добового споживання цинку в одній порції продукту (https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional). Значна частка полівітамінних добавок не містить цинку, оскільки його смак може бути неприємним (Yang H.-L., Lawless H.T., 2005), тому навіть люди, які регулярно приймають полівітаміни, можуть мати дефіцит цинку.

Загалом дані епідеміологічних та обсерваційних досліджень свідчать на підтримку гіпотези, що застосування добавок цинку під час пандемії COVID-19 є безпечним і недорогим способом знизити ризик розвитку захворювання, а також імовірність тяжкого перебігу. Цинк доцільно включати до програм профілактики COVID-19, а також застосовувати в загальній популяції з метою підтримки імунної функції та потенційного зниження глобального тягаря інфекцій, оскільки порушення гомеостазу цинку асоціюється з імунною дисфункцією (Khalid M.S. et al., 2020; Mossink J.P., 2020; Joachimiak M.P., 2021).

Ролі мікроелементів і вітамінів в організмі людини тісно пов'язані. Так, гомеостаз цинку значною мірою регулюється вітаміном D (Claro da Silva T. et al., 2016) – відомим модулятором імунітету. Роль вітаміну D у функціонуванні імунної системи вперше встановлено в 1983 р., коли науковці виявили рецептори вітаміну D на активованих Т-лімфоцитах і моноцитах (Bhalla A.K. et al., 1983).

Вітамін D збільшує вироблення β-дефензину й антимікробних пептидів, зокрема кателіцидину, гальмує активацію дендритних клітин і контролює активацію Т-лімфоцитів, індукує диференціацію моноцитів, стимулює експресію протизапальних цитокінів макрофагами, інгібує прозапальні інтерлейкіни 2, 6, 17 і запобігає автоімунним реакціям (Yisak H. et al., 2021; Liu P.T. et al., 2006; Sharifi A. et al., 2019; Herr C. et al., 2007; Araki T. et al., 2011). Дослідження на культурах клітин свідчать, що вітамін D чинить антивірусну дію щодо оболонкових вірусів (Beard J.A. et al., 2011), до яких належить і новий коронавірус SARS-CoV-2 (Sturman L.S., Holmes K.V., 1977).

Дефіцит вітаміну D збільшує схильність до вірусних інфекцій дихальної системи, мікобактеріальних інфекцій, бронхіальної астми (Dini C. et al., 2012; Hansdottir S., Monick M.M., 2011). 15-річне спостереження за 9548 дорослими пацієнтами віком 50-75 років установило, що 41% смертності від респіраторних хвороб асоціювався з недостатністю або дефіцитом вітаміну D (Brenner H. et al., 2020). Кожні 4 нг/мл підвищення 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові супроводжуються зниженням ризику легеневих інфекційних хвороб на 7% (Berry D.J. et al., 2011). Слід зауважити, що в Європі дефіцит вітаміну D є своєрідною пандемією, оскільки спостерігається в 40% населення (Kara M. et al., 2020).

Низка описових та обсерваційних досліджень підтвердила асоціацію дефіциту вітаміну D з тяжким перебігом і високими показниками смертності від COVID-19 (Lau F. et al., 2020; Panagiotou G. et al., 2020).

За даними ретельного огляду літератури, що включав дані >1 млн пацієнтів із COVID-19 з усього світу, більшість проведених досліджень виявили, що вміст вітаміну D у сироватці крові визначає ймовірність захворювання на коронавірусну інфекцію, тяжкість її перебігу та смертність (Yisak H. et al., 2021). Відповідно до дослідження Університету Цинциннаті (США), дефіцит вітаміну D порівняно з нормальним його вмістом асоціювався з підвищенням частоти госпіталізації щодо COVID-19 у 1,77 раза (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,07-2,93) та зі збільшенням імовірності госпіталізації до відділення інтенсивної терапії у 2,55 раза (95% ДІ 1,28-5,08) (Mendy A. et al., 2020). В інших дослідженнях також було підтверджено зв'язок дефіциту вітаміну D з більшою ймовірністю розвитку COVID-19 (Merzon E. et al., 2020) та вищими показниками смертності. Так, за даними G.E. Carpagnano та співавт. (2020), смертність від COVID-19 у перші 10 днів після госпіталізації серед пацієнтів із тяжким дефіцитом вітаміну D становила 50%, а в осіб із достатнім умістом цього вітаміну – 5%.

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), який є основною причиною смерті при COVID-19, – наслідок надмірної запальної реакції в поєднанні з неконтрольованим окисним стресом (Zu Z.Y. et al., 2020). Вітамін D може вирішувати цю проблему, балансуючи

імунні й окисні реакції. Крім того, цей вітамін пригнічує ренін-ангіотензинову систему, яка бере участь у патофізіології COVID-19 (Martín Giménez V.M. et al., 2020; Zabetakis I. et al., 2020). Рандомізоване пілотне дослідження виявило, що додавання вітаміну D до базисної схеми лікування COVID-19 супроводжується у 25 разів нижчою частотою госпіталізацій до відділення інтенсивної терапії (Entrenas Castillo M. et al., 2020). В іншому дослідженні з'ясувалася здатність добавок вітаміну D пригнічувати цитокіновий шторм, зумовлений COVID-19 (Daneshkhah A. et al., 2020).

Продемонстровано, що в пацієнтів зі вмістом вітаміну D <20 нг/мг спостерігалася достовірно вища частота розвитку ГРДС, аніж в осіб із показником >20 нг/мл. Закономірність збереглася після стандартизації груп за віком, статтю, діагнозом та анамнезом куріння (Dancer R.C.A. et al., 2015).

Добавки вітаміну D можуть бути доцільними в лікуванні пацієнтів із COVID-19, оскільки вони зменшують тривалість перебування вірусу SARS-CoV-2 у верхніх дихальних шляхах, знижуючи інфекційність пацієнтів, а також запобігають тяжкому перебігу захворювання (Panagiotou G. et al., 2020). У випробуванні K.C. Ohaegbulam і співавт. (2020) застосування добавок вітаміну D при COVID-19 сприяло клінічному одужанню, що було підтверджено зменшенням умісту запальних біомаркерів, меншою потребою в оксигенотерапії та меншою тривалістю стаціонарного лікування.

Хоча рівень імунного захисту зростає паралельно підвищенню сироваткової концентрації 25-гідроксивітаміну D, оптимальним діапазоном останнього вважається 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л). Для досягнення цих показників слід уживати добавки вітаміну D у дозі 2000-5000 МО/добу (Santos R. et al., 2020).

Ураховуючи масштабну доказову базу імуномодулюючих ефектів вітаміну D та його вплив на пацієнтів із COVID-19 і відповідним вітамінодефіцитом, сприятливий профіль безпеки й низьку вартість, слід визначати рівень сироваткового 25-гідроксивітаміну D у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 і призначати їм добавки цього вітаміну до досягнення рівня >30 нг/мл. Якщо вихідний рівень вітаміну D не визначався, доцільно призначати пацієнтам 2000-3000 МО вітаміну на добу. Підтримка сироваткової концентрації вітаміну D у межах 40-60 нг/мл протягом усього життя є фундаментальним засобом знизити ризик інфекцій дихальних шляхів, у т. ч. COVID-19 (Cutolo M. et al., 2020).

Ще одним відомим імуномодулятором є β-глюкани – природні полімери глюкози, які за хімічною структурою належать до групи β-D-глюкозних полісахаридів і входять до складу клітинної стінки злаків, бактерій і грибів. Огляд досліджень, присвячених імуномодулюючому впливу окремих нутрієнтів за останні 20 років (понад 20 тис. публікацій), встановлює провідну позицію β-глюканів у порівнянні з іншими природними імуномодуляторами (Vetvicka, Vaclav et al., 2019). Імуномодулююча дія β-глюканів зумовлена підсиленням власного імунного захисту організму-господаря за рахунок активації системи комплементу, підсилення функцій макрофагів і природних кілерів, стимуляцією фагоцитарної, цитотоксичної й антимікробної активності лейкоцитів, гальмуванням вироблення активних форм кисню й азоту. Крім імуностимулюючого ефекту, β-глюканам притаманні антиканцерогенна активність, здатність знижувати вміст холестерину та тригліцеридів, а також нормалізувати концентрацію глюкози в крові, сприяти загоєнню ран (Akramiene D. et al., 2007). Низка досліджень була присвячена визначенню кількості β-глюкану, необхідній для імуномодулюючого ефекту. Дозу в межах від 100 до 500 мг визнано достатньою для корекції імунної відповіді (Fuller R., Moore M., Lewith G. et al., 2017). У клінічних дослідженнях підтверджена ефективність β-глюкану в зменшенні частоти, тривалості та тяжкості респіраторних вірусних інфекцій. Наприклад, у плацебо-контрольованому дослідженні осіб старшого віку (50-70 років) було встановлено, що вживання 250 мг β-глюкану було асоційоване зі зменшенням майже вдвічі епізодів сезонних вірусних захворювань у порівнянні з плацебо, а також із легшим перебігом таких інфекцій (Chan G.C., Chan W.K., Sze D.M., 2009). Наразі триває дослідження дієтичної добавки на основі β-глюканів у стаціонарних пацієнтів із COVID-19 (Lim G.Y., 2021).

Дієтична добавка Імунсил® D3 (ТОВ «Нутрімед») містить у своєму складі цинку гліцинат (16,5 мг в одній капсулі, що еквівалентно 5 мг цинку), вітамін D_3 (2000 МО) та β-глюкани (250 мг). Імунсил® D3 рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження, вітаміну D_3 і цинку для усунення порушень обмінних процесів, зумовлених дефіцитом цинку та вітаміну D_3, а також для нормалізації функціонального стану імунної системи, в т. ч. при застуді й інфекційних захворюваннях. Компоненти Імунсилу сприяють пригніченню розвитку вірусів і бактерій завдяки активації місцевого та системного імунітету, зменшуючи ризик виникнення вірусних, респіраторних захворювань, прискоренню одужання, перешкоджають появі ускладнень. У клінічному дослідженні було показано, що призначення продукту Імунсил® D3 протягом періоду загострення дало змогу суттєво скоротити тривалість і вираженість суб'єктивної симптоматики епізоду гострого тонзиліту й об'єктивних змін із боку слизових, а також сприяло зменшенню частоти загострень і потреби в повторних курсах антибіотикотерапії, супроводжувалося зменшенням частоти колонізації слизових грибами роду *Candida* (Господарський І.Я. та співавт., 2021).

Отже, за відсутності етіотропних щодо нового коронавірусу препаратів варто звернути особливу увагу на засоби, спрямовані на підсилення імунного захисту, гальмування запалення та протидію окисним процесам. Саме до таких засобів належить Імунсил® D3, включення котрого до профілактики та комплексної терапії коронавірусної інфекції може забезпечити додатковий сприятливий вплив на посилення імунного захисту пацієнтів.

NUTRIMED
ФІТОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ

МИ ВИБРАЛИ ДЛЯ ВАС НАЙКРАЩЕ,
ЩО СТВОРЕНЕ ПРИРОДОЮ

ВИГОТОВЛЕНО ІЗ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (NATUREX, ФРАНЦІЯ)
У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/HACCP

ІМУНСИЛ® D3

РОЗУМНЕ ЗМІЦНЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

У складі ІМУНСИЛ® D3 вперше поєднані β-глюкан, вітамін D3 та цинк для довготривалого захисту імунної системи без надмірної стимуляції під час несприятливих умов, а також для компенсації нестачі вітаміну D3 та цинку.

Бета-глюкани (β-glucan)

- Активують ланки набутого та вродженого імунітету
- Збільшують кількість та активність нейтрофілів, макрофагів, NK-клітин
- Зменшують тривалість перебігу застуди та грипу
- Запобігають виникненню інфекцій верхніх дихальних шляхів та зменшує тяжкість їх симптомів
- Підтримують імунну функцію без надмірної стимуляції імунної системи
- Безпечні для тривалого застосування
- Мають протизапальну дію

Вітамін D3 (Vitamine D3)

- Знижує ризик респіраторних інфекцій та зменшує важкість їх перебігу
- Підвищує ланки вродженого імунітету

Цинк (Zinc)

- Модулює противірусний та антибактеріальний імунітет
- Має противірусну активність завдяки інгібуванню РНК-полімерази

РОЗУМНЕ ЗМІЦНЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

1 КАПСУЛА МІСТИТЬ:
БЕТА-ГЛЮКАН 250 МГ
ВІТАМІН D3 2000 МО
ЦИНК 5 МГ

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтесь з лікарем. Висновок держ.сан.-епід.експертизи № 12.2_18_2/7543 від 04.04.2020

COVID-19 і венозний тромбоемболізм: актуальні питання сьогодення

Чи можливий міждисциплінарний консенсус?

О.М. Пархоменко

Я.М. Лутай

С.О. Дубров

6 квітня відбувся вебінар «COVID-19 і венозний тромбоемболізм: актуальні питання сьогодення. Чи можливий міждисциплінарний консенсус?», під час якого провідні науковці України обговорили засоби профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень та особливості застосування антикоагулянтних препаратів у терапевтичних пацієнтів із гострими захворюваннями в умовах коронавірусної хвороби (COVID-19).

В обговоренні взяли участь **член-кореспондент НАМН України, президент Асоціації фахівців із невідкладної кардіології, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко**, **старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», лікар-кардіолог вищої категорії, кандидат медичних наук Ярослав Михайлович Лутай, експерт Міністерства охорони здоров'я України за напрямом «Анестезіологія. Дитяча анестезіологія», президент Асоціації анестезіологів України, завідувач кафедри анестезіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Дубров.**

Олександр Миколайович підкреслив актуальність цього заходу, нагадавши про те, що наразі Україна посідає третє місце в Європі за кількістю осіб, які захворіли. Незважаючи на це, значна кількість людей необґрунтовано відмовляється від вакцинації, що подовжує очікувану тривалість епідемії. Крім того, в Україні вже є нові варіанти COVID-19, які з'явилися у Великій Британії, Південній Африці та Японії, що також має несприятливий вплив на епідеміологічну ситуацію. Вітчизняні спостереження свідчать, що новим штамам коронавірусу, зокрема британському, притаманна потужніша прокоагуляційна здатність.

Відомо, що пацієнтам із коагулопатією внаслідок коронавірусної інфекції властивий вищий ризик тромбозу та смерті, що можуть з'явитися не лише під час стаціонарного лікування, а й поза лікарнею (до чи після періоду госпіталізації). Ризик тромботичних ускладнень переважно є високим у пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії. Наразі особливо важливо мати відповіді на такі запитання: які інструменти можуть допомогти з'ясувати потребу пацієнта в тромбопрофілактиці; якою має бути інтенсивність антикоагулянтної терапії; чим керуватися при прийнятті рішень в умовах відсутніх або незавершених клінічних досліджень.

Механізми активації коагуляції при COVID-19 продовжують досліджуватися. Ураження новим коронавірусом SARS-CoV-2 не лише ушкоджує тканини, а й запускає потужний запальний каскад, стимулює імунокомпетентні органи й активує систему комплементу. Остання підсилює ендотеліальне запалення й активацію тромбоцитів. Ушкоджені ендотеліальні клітини з порушеним глікокаліксом і втраченими антикоагулянтними білками набувають прокоагулянтних властивостей. Окрім того, активується контактний шлях згортання крові. Зазначені патогенетичні ланки спричиняють неконтрольоване утворення тромбіну та формування тромбів (Iba T. et al., 2020; McFadyen J.D. et al., 2020; Gerotziafas G.T. et al., 2020). Для тромбоутворення при COVID-19 велике значення має також утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (НПП, neutrophil extracellular traps, NETs), у які потрапляють еритроцити, тромбоцити та прокоагулянтні молекули. Навіть з'явився термін NETоз, який характеризує надмірне формування цих пасток. Такий механізм бере участь у виникненні як артеріальних, так і венозних тромбів.

Важливо, що тромбоемболії при COVID-19 не спричиняються принесеними з плином крові тромбами, а розвиваються локально внаслідок стійкого прокоагулянтного стану. У зв'язку з цим навіть після медикаментозного лізису первинного тромбу коагуляція продовжується й тромб може з'явитися повторно.

За нещодавніми даними, в пацієнтів із коронавірусною інфекцією розвивається антифосфоліпідний синдром. У сироватці крові хворих, госпіталізованих із COVID-19, було виявлено прокоагулянтні антитіла (в 52% – підвищену кількість, у 30% – значно підвищену). Найчастіше виявлялися антитіла до фосфатидилсерин-протромбінового комплексу, а також антитіла до кардіоліпіну. Зростання титру антитіл асоціювалося зі збільшенням кількості тромбоцитів і НПП, клінічно – з тяжчим перебігом захворювання (Zuo Y. et al., 2020). Нерідко також виявляють антифосфоліпідні антитіла та люпус-антикоагулянт, однак їхній зв'язок із перебігом хвороби остаточно не встановлений (Borghi M.O. et al., 2020; Devreese K. et al., 2020; Gazzaruso C. et al., 2020). Дані щодо цього питання є суперечливими та потребують подальших тривалих досліджень.

Існує значна кількість досліджень, які підтверджують схильність хворих на COVID-19 до тромбоемболічних подій (здебільшого венозних). Порівняно зі звичайними відділеннями кількість випадків венозних тромбоемболій (ВТЕ) в пацієнтів із COVID-19 у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) є в декілька разів вищою, а також перевищує показники пацієнтів ВРІТ із відмінними від коронавірусної інфекції діагнозами. Так, за даними систематичного огляду та метааналізу S. Nopp і співавт. (2020), що узагальнював дані 66 досліджень за участю 28 173 пацієнтів, серед хворих ВРІТ частота ВТЕ становила 22,7%, частота тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) – 13,7%; натомість для пацієнтів, госпіталізованих до звичайних відділень, ці показники становили 7,9 та 3,5% відповідно. Слід зазначити, що при активному ультразвуковому скринінгу тромбоемболій у всіх пацієнтів із COVID-19 їх виявляли приблизно вчетверо частіше, ніж без проведення скринінгу (40,3 проти 9,5%).

Для встановлення ризику розвитку ВТЕ використовуються шкали PADUA й IMPROVE, а також модифікація останньої IMPROVE-DD, що включають такі фактори ризику, як вік >60 років, анамнез тривалої іммобілізації, ВТЕ в анамнезі, відому тромбофілію, парез або параліч нижніх кінцівок, наявність злоякісного новоутворення. Перебування у ВРІТ також є фактором ризику цих шкал. Шкала IMPROVE-DD додатково включає підвищений більш ніж удвічі рівень D-димеру.

За рекомендаціями Європейської незалежної фундації ангіології / васкулярної медицини, управління ризиком ВТЕ в пацієнтів із COVID-19 варто проводити так: на амбулаторному етапі необхідно періодично оцінювати ризик погіршення перебігу COVID-19 і ризик ВТЕ за відповідними шкалами; на стаціонарному – проводити тромбопрофілактику; після виписки – продовжувати оцінювати ризик ВТЕ за шкалою IMPROVE-DD. Цитокіновий шторм, гіперкоагуляція, активація ендотеліальних клітин і системи комплементу, що є складовими патогенезу тяжких випадків COVID-19, значно підвищують ризик ВТЕ, який залишається досить значним і після виписки зі стаціонару. Що стосується ризику погіршення перебігу коронавірусної інфекції, то з цією метою застосовується шкала COMPASS-COVID-19, відповідно до якої головними предикторами ризику є ожиріння, чоловіча стать, висока ймовірність дисемінованого внутрішньосудинного згортання, лімфопенія, анемія тощо.

У пацієнтів із захворюваннями вен і кардіоваскулярними факторами ризику тромбопрофілактика проводиться низькомолекулярними гепаринами (НМГ) у середніх дозах на тлі моніторування D-димерів й анти-Ха-активності. Ще на початку пандемії D-димери визнано вагомим прогностичним показником, оскільки їхній рівень >1 мкг/мл при надходженні асоціюється зі зростанням смертності (Zhou F. et al., 2020). Продемонстровано також доцільність тромбопрофілактики: в пацієнтів із бальною оцінкою синдрому внутрішньосудинного згортання ≥4 та з рівнем D-димеру, що вшестеро перевищує верхню межу нормальних значень, застосування НМГ і нефракціонованого гепарину асоціюється з достовірно меншою смертністю (Tang N. et al., 2020).

З огляду на результати мультицентрових рандомізованих досліджень ATTACC, REMAP-CAP та ACTIV-4a робоча група Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) не рекомендує застосовувати D-димери для обґрунтування дозування гепаринів. У деяких пацієнтів із ТЕЛА рівень D-димерів може бути навіть нормальним. Цей показник є свідченням активації фібринолізу та відповіді організму на тромбози й гіперкоагуляцію, але така відповідь у певних хворих є неадекватною: гіперкоагуляція є, а фібриноліз відсутній. Слід пам'ятати також про вікові відмінності нормальних значень D-димерів (вік <60 років – <500 нг/мл, 60-69 років – <600 нг/мл, 70-79 років – <700 нг/мл, 80-89 років – <800 нг/мл, 90-99 років – <900 нг/мл). Системне запалення, визначене за рівнями С-реактивного білка та D-димерів, прямо корелює з імовірністю розвитку ВТЕ, гострого ураження нирок, критично тяжким перебігом коронавірусної інфекції та смертністю. Високими вважалися показники С-реактивного білка, що перевищували 108 мг/дл, і показники D-димерів, які перевищували 384 нг/мл (Smilowitz N.R. et al., 2021).

Що стосується доз, то рандомізовані клінічні дослідження стосовно цього питання лише починають з'являтися. Американське обсерваційне дослідження (n=4389, 44% жінок, середній вік – 65 років, померли 1073 особи – 24,4%) виявило практично однаковий вплив на смертність від усіх причин терапевтичної та профілактичної дози антикоагулянтів. **Аналіз продемонстрував, що антикоагулянтне лікування зменшувало смертність приблизно вдвічі (Girish N. et al., 2020). Відповідно до результатів іншого дослідження (Mount Sinai Health System in New York) антикоагулянтна терапія (здебільшого НМГ еноксапарин) дозволяла різко зменшити летальність, причому більша тривалість антикоагулянтної терапії достовірно асоціювалася з нижчою летальністю, а відмінність у частоті великих кровотеч була недостовірною.**

Різні рекомендації щодо профілактики ВТЕ дещо відрізняються. Так, за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), наукового та стандартизаційного комітету Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу, CHEST-колегії США, Товариства судинного доступу та Форуму антикоагуляції, тромбопрофілактику варто проводити всім госпіталізованим пацієнтам. У китайських національних рекомендаціях зазначено, що тромбопрофілактику необхідно проводити всім пацієнтам ВРІТ; натомість хворі звичайних відділень потребують тромбопрофілактики на основі визначеного ризику. Думки щодо призначення тромбопрофілактики відповідно до ризику дотримується й NICE, а також загальносвітова робоча група з питань тромбозу при COVID-19. Стосовно препарату вибору всі

товариства однозначно визнають перевагу НМГ над нефракціонованим гепарином, рекомендуючи останній лише тим, хто з тих чи інших причин не може отримувати НМГ. За наявності протипоказань до антикоагулянтів доцільно застосовувати механічні методи тромбопрофілактики.

Згідно з реєстром клінічних досліджень clinicaltrials.gov найбільша кількість досліджень як у галузі профілактики, так і в галузі лікування ВТЕ присвячена НМГ. Пероральні антикоагулянти фігурують у втричі меншій кількості випробувань. Для оптимізації аналізу отриманих результатів було створено мультиплатформу, яка об'єднала три масштабні багатоцентрові дослідження: ATTACC (Antithrombotic therapy to ameliorate complications of COVID-19, 58 центрів у США, Канаді, Бразилії та Мексиці), REMAP-CAP (Randomized embedded multifactorial adaptive platform trial, 290 центрів у США, Канаді, Великій Британії, Ірландії, ЄС, Саудівській Аравії, Австралії, Новій Зеландії, Непалі, Індії, Пакистані) й ACTIV-4a (Accelerating COVID-19 therapeutic interventions and vaccines, 60 центрів у США, Іспанії). Проміжний аналіз даних цієї мультиплатформи від 28.01.2021 щодо пацієнтів у помірно тяжкому стані виявив перевагу терапевтичних доз антикоагулянтних препаратів над профілактичними. У пацієнтів у тяжкому стані достовірної переваги терапевтичних доз виявлено не було. Ці результати здаються парадоксальними та не відповідають очікуванням науковців, тому існує потреба в подальшому ретельному аналізі отриманих даних. Відповідно до повідомлення Національного інституту серця, легень і крові США, набір хворих на COVID-19 у критично тяжкому стані для участі в дослідженнях мультиплатформи призупинено у зв'язку з безперспективністю та побоюваннями щодо безпеки, але набір хворих із помірно тяжким станом триває.

ВООЗ рекомендує проводити постійний моніторинг пацієнтів із COVID-19 щодо ознак або симптомів, які дають змогу припустити наявність тромбоемболії, в т. ч. інсульту, тромбозу глибоких вен, легеневої емболії, гострого коронарного синдрому. Якщо існує клінічна ймовірність цих станів, слід негайно розпочати належні діагностичні та лікувальні процедури. Наразі вважається, що використання стандартної профілактичної дози антикоагулянтів у пацієнтів без показань до призначення високих доз є кращим в разі застосування середньої чи терапевтичної дози, проте, за даними вищезазначеної мультиплатформи рандомізованих клінічних досліджень, було зроблено такі попередні висновки: в госпіталізованих пацієнтів, які не потребують інтенсивної терапії, терапевтичні дози мають перевагу над звичною тромбопрофілактикою щодо кількості днів без підтримки вітальних функцій у кожній підгрупі за рівнем D-димеру, тобто незалежно від умісту останнього. Частка великих кровотеч становить <2%. У пацієнтів у тяжкому стані, допомога яким від моменту госпіталізації надається у ВРІТ, терапевтичні дози гепарину не покращують показника кількості днів без підтримки вітальних функцій до 21 дня. Імовірність того, що терапевтичні дози гепарину є гіршими за профілактичні, становить 98,5%. Недоліки застосування вищих доз – зростання кількості кровотеч і смертності.

Відповідно до українських настановних документів, схему дозування еноксапарину обирає лікар залежно від оцінки ризику тромботичних і геморагічних подій. Загалом пацієнтам без ускладнень і з низьким ризиком рецидиву ВТЕ призначається 150 МО/кг (1,5 мг/кг) підшкірно 1 р/добу, а всім іншим (хворі з симптомною ТЕЛА, ожирінням, онкологічними захворюваннями, рецидивними ВТЕ чи тромбозом проксимальних вен) – 100 МО/кг (1,0 мг/кг) підшкірно 2 р/добу. Профілактика ВТЕ в терапевтичних пацієнтів, у т. ч. у хворих із тяжкими інфекціями, передбачає введення еноксапарину в дозі 4000 МО (40 мг) підшкірно 1 р/добу. Профілактичне лікування еноксапарином варто продовжувати протягом щонайменше 6-14 днів.

Для пацієнтів із порушенням функції нирок помірного та легкого ступенів тяжкості корекція дози не рекомендована; за станом таких хворих потрібно здійснювати ретельне клінічне спостереження. За тяжкого порушення функції нирок еноксапарин призначається в дозі 2000 МО (20 мг / 0,2 мл) підшкірно 1 р/добу. На термінальній стадії захворювань нирок застосування еноксапарину не рекомендовано.

Комітет Національного інституту досліджень у галузі охорони здоров'я Асоціації клінічної фармації Великої Британії для фахівців охорони здоров'я пропонує такі схеми дозування еноксапарину в дорослих пацієнтів залежно від маси тіла: <50 кг – 2000 МО/добу, 50-100 кг – 4000 МО/добу, 100-150 кг – 4000 МО 2 р/добу, >150 кг – 6000 МО 2 р/добу.

Настановний документ Італійської робочої групи з атеросклерозу, тромбозу та біології судин надає власну схему тромбопрофілактики для пацієнтів із COVID-19. Хворим із дихальною недостатністю чи госпіталізованим до ВРІТ за відсутності протипоказань призначається тромбопрофілактика. За кліренсу креатиніну >30 мл/хв застосовується еноксапарин (4000 або 8000 МО/добу в пацієнтів із надмірною масою тіла), чи надропарин (2850 МО/добу; до 5700 МО/добу, якщо маса тіла хворого перевищує 100 кг), чи фондапаринукс. За кліренсу креатиніну <30 мл/хв слід використовувати тинзапарин або далтепарин (за показника кліренсу креатиніну 20-30 мл/хв) чи нефракціонований гепарин (5000 МО 2 р/добу підшкірно). Своєю чергою, в пацієнтів із легкими чи середньотяжкими симптомами варто проводити стратифікацію тромбоемболічного ризику. При оцінці за шкалою PADUA <4 балів або за шкалою IMPROVE на рівні 1 бала тромбопрофілактика не показана. Якщо оцінка за цими шкалами є вищою, а протипоказання відсутні, тромбопрофілактика проводиться за вищезазначеними принципами.

У протоколі надання медичної допомоги при COVID-19, виданому Міністерством охорони здоров'я України, зазначено, що стаціонарним пацієнтам із тяжким перебігом COVID-19 рекомендовані такі заходи: оптимальна підтримувальна терапія в лікарняній палаті чи ВРІТ, киснева підтримка, системні кортикостероїди перорально чи внутрішньовенно, НМГ (за відсутності протипоказань), за умови приєднання бактеріальної флори – застосування протимікробних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології. Пацієнтам із попередніми показаннями до терапевтичної антикоагулянтної терапії (наприклад, фібриляція передсердь, ВТЕ, наявність штучного клапана серця) варто продовжувати антикоагулянтну терапію в терапевтичних дозах. Якщо пероральна антикоагулянтна терапія переходить у парентеральну, в пацієнтів із високим ризиком тромботичних ускладнень (фібриляція передсердь із попереднім інсультом або з високим балом за шкалою CHADS-VASc, нещодавня ВТЕ, тромбофілія високого ризику, наявність штучного клапана серця) рекомендованим є застосування терапевтичної дози НМГ – 100 МО/кг 2 р/добу. **Для хворих, які не перебувають у ВІТ, рекомендовано застосування профілактичної дози еноксапарину (4000 МО/добу за нормальної функції нирок і 2000 МО/добу за кліренсу креатиніну 15-30 мл/хв).** Пацієнтам, які лікуються у ВІТ, рекомендовано застосування вдвічі вищих доз еноксапарину: 4000 МО 2 р/добу для осіб із нормальною функцією нирок і 4000 МО 1 р/добу для хворих із кліренсом креатиніну 15-30 мл/хв. У разі вираженої ниркової дисфункції рекомендовано розглянути питання про застосування нефракціонованого гепарину (5000 Од підшкірно 2-3 р/добу). Дозування інших НМГ, зареєстрованих в Україні (надропарину, далтепарину та беміпарину), слід визначати відповідно до інструкції для медичного застосування.

У протоколі також зазначається, що призначення антикоагулянтної терапії є корисним для більшості негоспіталізованих пацієнтів, однак у хворих із високим ризиком кровотечі (низький рівень тромбоцитів, нещодавні великі кровотечі, перебування на діалізі) ризики та переваги тромбопрофілактики варто зважувати в індивідуальному порядку. Вітчизняний протокол було створено з урахуванням рекомендацій провідних фахових товариств Європи та світу.

Факторами ризику кровотеч, які треба зважувати до та під час проведення антикоагулянтної терапії, є вік >75 років, великі кровотечі, інсульти та травми голови в анамнезі, вміст тромбоцитів <50 000, прийом дезагрегантних, антикоагулянтних, антитромбоцитарних або тромболітичних препаратів, портальна гіпертензія, наявність печінкової чи ниркової недостатності, пухлин із метастазами, цукрового діабету, обмежена функціональна активність, надмірне вживання алкоголю, нещодавно проведені операції, часті падіння, анемія.

Окремим важливим питанням є призначення тромбопрофілактики після виписки зі стаціонару. Міжнародне товариство тромбозу та гемостазу рекомендує проводити тромбопрофілактику після госпіталізації пацієнтам із високим ризиком ВТЕ та низьким ризиком кровотеч. Препарати вибору – НМГ, ривароксабан або бетриксабан; рекомендована тривалість застосування становить 2-6 тиж. Загальносвітова робоча група з питань тромбозу при COVID-19 також рекомендує проводити стратифікацію ризику та подовжену профілактику НМГ (45 днів) у пацієнтів із високою ймовірністю ВТЕ. За вітчизняним протоколом пацієнтам із факторами ризику ВТЕ призначається тривала профілактика НМГ (4-6 тиж у дозі 4000 МО/добу), а хворим без факторів ризику – стандартна профілактика НМГ (2 тиж у дозі 4000 МО/добу). Нормальний рівень D-димерів не є критерієм припинення призначеної раніше тромбопрофілактики.

Ярослав Михайлович представив аудиторії тематичний клінічний випадок жінки віком 56 років, яка за місяць до госпіталізації перенесла COVID-19; лікувалася амбулаторно, антикоагулянти не призначали, комп'ютерну томографію не проводили. На момент надходження індекс маси тіла пацієнтки становив 35,1 кг/м^2, артеріальний тиск – 120/70 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 99 уд./хв, частота дихання – 24/хв, температура тіла – 36,8 °С, сатурація артеріальної крові киснем – 87%, прослуховувалися поодинокі вологі хрипи зліва. Наявність електрокардіографічного симптому МакДжина – Уайта дала змогу запідозрити ТЕЛА з гострим перевантаженням правих відділів серця. Біохімічний аналіз крові підтвердив цю підозру, оскільки вміст D-димерів становив 1,5 мг/мл за норми до 0,5 мг/мл, а вміст фібриногену – 4,5 г/л (норма – 1,9-3,7 г/л). Показники креатиніну, глюкози, гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів були в межах норми. Нормальні значення креатинфосфокінази та тропоніну Т дали змогу виключити гострий коронарний синдром. Значна проблема полягає в тому, що ТЕЛА є своєрідним захворюванням-хамелеоном, яке складно діагностується, що затримує початок належного лікування. Ехокардіографічне дослідження виявило в пацієнтки значне збільшення розміру правого шлуночка, а комп'ютерна томографія дала можливість остаточно діагностувати ТЕЛА.

Цей клінічний випадок підтверджує, що навіть перенесений декілька тижнів тому COVID-19 є фактором ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Учасники відзначили небезпечну тенденцію серед лікарів первинної ланки, яка полягає в необґрунтованому призначенні пероральних антикоагулянтів на амбулаторному етапі. Аналогічна ситуація спостерігається й щодо дексаметазону, який має доведену ефективність лише в пацієнтів, залежних від кисню. Крім того, нерідко ці препарати призначаються в невідповідних дозах. Пацієнти в загальній атмосфері паніки та тривожності також схильні самостійно приймати рішення щодо застосування препаратів для розрідження крові, часто обираючи неоптимальні варіанти та небезпечні поєднання медикаментів, що значно підвищує ризик кровотеч. **У більшості наявних міжнародних рекомендацій не радять застосовувати пероральні антикоагулянти на амбулаторному етапі лікування.** Неможливість адекватного лабораторного моніторингу системи згортання крові в амбулаторних хворих додатково підвищує геморагічний ризик на тлі неадекватної антикоагуляції.

Як препарат вибору для тромбопрофілактики в більшості світових настанов рекомендовано еноксапарин. Це пов'язано з тим, що він є найбільш дослідженим НМГ, а також із такими перевагами, як потужна фібринолітична активність і здатність сприятливо впливати на глікокалікс і функцію ендотелію. Остання властивість є особливо важливою, оскільки на цьому етапі COVID-19 розглядається насамперед як ендотеліопатія, здатна ушкоджувати всі органи. Доповідачі зазначили, що амбулаторне застосування еноксапарину є так само безпечним, як і стаціонарне.

Відповідаючи на запитання, Сергій Олександрович зауважив, що нерідкою помилкою вітчизняних ВРІТ є неконтрольоване введення гепарину за допомогою інфузомату без контролю активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) або з недостатньо частим його контролем. При такому введенні гепарину АЧТЧ слід визначати приблизно 1 раз на 4 год. Якщо в закладі відсутня можливість контролювати АЧТЧ у такому режимі, перевагу варто віддавати НМГ.

У слухачів з'явилося також запитання щодо доцільності визначення та врахування при прийнятті клінічних рішень рівня фібриногену. Ярослав Михайлович повідомив, що фібриноген є не лише тромботичним маркером, а й маркером запалення. Поряд із С-реактивним білком і феритином фібриноген свідчить про тяжкість перебігу інфекцій, але достовірні дані щодо корекції режиму гепаринотерапії на основі рівня фібриногену наразі відсутні.

Окремим проблематичним питанням є тромботичний ризик на тлі вакцинації від COVID-19 вакциною CoviShield компанії AstraZeneca. У британських та індійських дослідженнях частка тромбозів після щеплення становила 1 випадок на 1 млн вакцинацій. У Німеччині показники є дещо вищими: 30 випадків на 2,7 млн вакцинацій, але зважування користі та ризику однозначно свідчить про переваги вакцинації. Що стосується пацієнтів із вродженою тромбофілією, то в них ризик тромботичних ускладнень вакцинації є вищим, тому, ймовірно, щеплення таких осіб варто проводити на тлі прийому антикоагулянтів. Дослідження щодо цього питання на сьогодні відсутні.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Запис вебінару можна переглянути тут

Профілактика цереброваскулярних захворювань серед пацієнтів, які перенесли COVID-19

Пандемія, спричинена коронавірусною хворобою (COVID-19), безсумнівно, є катастрофою, яка стала реальністю для всього світу. Високий ризик несприятливих ускладнень і летальності пов'язаний насамперед із тим, що інфекція, зумовлена вірусом SARS-CoV-2, може спровокувати не лише розвиток порушення газообміну в легеневих альвеолах і пов'язаної з ним прогресивної дихальної недостатності, а й декомпенсацію, порушення функціонування та структурні ураження багатьох життєво важливих органів і систем, у т. ч. головного та спинного мозку.

COVID-19 і судинні захворювання нервової системи

Із прогресуванням пандемії COVID-19 кількість повідомлень про ураження нервової системи (НС) збільшується щодня. Наявні дані свідчать, що із SARS-CoV-2 асоційований розвиток таких неврологічних захворювань, як гостра некротична геморагічна енцефалопатія (Poyiadji et al., 2020), менінгіти й енцефаліти (Moriguchi et al., 2020), лейкоенцефалопатія (Freeman et al., 2020), судинні захворювання головного мозку (Yaghi et al., 2020; Oxley et al., 2020), синдром Гієна-Барре (Toscano et al., 2020), синдром верхнього мотонейрона з аномальними МРТ і ЕЕГ (Helms et al., 2020), а також нейропсихіатричні розлади (Helms et al., 2020; Rogers et al., 2020).

Згідно з наявними даними, цереброваскулярні ускладнення (як гострі, так і хронічні) є одними з найчастіших уражень НС, які розвиваються чи прогресують на тлі COVID-19. Зокрема, в декількох дослідженнях демонструється, що частота випадків ішемічного інсульту, пов'язаного з COVID-19, у госпіталізованих пацієнтів коливається від 0,4 до 2,7%, а частота внутрішньочерепних крововиливів – від 0,2 до 0,9% (Mao L. et al., 2020; Klok F.A. et al., 2020). Варто також зазначити, що ризик інсульту може варіювати залежно від тяжкості COVID-19. Наприклад, для пацієнтів із легкою формою захворювання ризик становить <1%, тоді як для пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, він сягає 6% (Mao L. et al., 2020). Найчастіше ішемічні цереброваскулярні події з'являються через 1-3 тиж після появи симптомів COVID-19, хоча в меншої частини пацієнтів інсульт був першим симптомом, який став причиною госпіталізації (Yaghi S. et al., 2020; Merkel A.E. et al., 2020).

Вважають, що ураження НС, пов'язані з вірусом SARS-CoV-2, можна розглядати як неспецифічні ускладнення інфекції, спричинені автоімунною реакцією організму на вірус, прямою інвазією вірусу чи паранфекційним або постінфекційним запаленням НС і судин (Slooter A.J. et al., 2020). До основних причин можливого розвитку та прогресування цереброваскулярних захворювань НС у пацієнтів, які перенесли COVID-19, належать (Mehta P. et al., 2020; Kollias A. et al., 2020; Ciceri F. et al., 2020):

- зумовлені інфекційним процесом порушення реологічних властивостей крові, а також коагулопатії, котрі, своєю чергою, призводять до тромбоцитарних порушень і порушень функції факторів згортання крові;
- цитокіновий шторм;
- розвиток гіпоксичного ураження різних органів, включаючи головний мозок;
- макро- та мікроангіопатії: ендотеліїт, мікроваскулярний легенево-судинний обструктивний тромбозапальний синдром – microCLOTS (англ. microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome).

Результати дослідження І.А. Вознюк і співавт. (2020) свідчать також про не менш важливу роль ендотеліальної дисфункції як одного з провідних механізмів розвитку судинних порушень при COVID-19. Так, на її тлі часто розвиваються такі вторинні ускладнення, як ДВЗ-синдром, артеріальні та венозні тромбози та тромбоемболії. Останні суттєво погіршують перебіг COVID-19 і в більшості випадків здатні спричинити летальний наслідок. Окрім того, вірус SARS-CoV-2 провокує розвиток оксидативного стресу й енергодефіциту в органах і тканинах, включаючи головний мозок (Oxley T.J. et al., 2020).

Інфекція SARS-CoV-2 зумовлює помітні зміни метаболізму на рівні астроцитів, тобто чинить негативний вплив на енергетичне забезпечення нейронів. Однією з найкритичніших змін, спричинених інфекцією SARS-CoV-2 в астроцитах, є глутаміноліз (використовується як альтернативне джерело підтримки окисного метаболізму астроцитів), який призводить до зниження рівня важливих продуктів обміну глутаміну – глутамату та γ-аміномасляної кислоти (ГАМК). Астроцити відіграють важливу роль у метаболізмі нейромедіаторів, що є вирішальним для підтримання синаптичної передачі та збудливості нейронів. Дефіцит ГАМК супроводжується порушенням роботи ГАМК-ергічних синапсів і процесів синаптичної провідності (Crunfli F. et al., 2020). Отже, відновлення дефіциту ГАМК у хворих на COVID-19 можна вважати одним із ключових напрямів корекції постковідних неврологічних ускладнень.

Роль магнію в профілактиці цереброваскулярних захворювань

Хоча розвиток ішемічного та геморагічного інсультів на тлі COVID-19 відрізняється механізмом ушкодження головного мозку, нервово-судинна одиниця – основна мішень ураження в обох випадках. Зважаючи на це, надзвичайно важливим є запобігання розвитку цих ускладнень (особливо серед пацієнтів високого ризику). Відомо, що первинна та вторинна профілактика судинних захворювань НС обов'язково має включати модифікацію способу життя, лікування артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та дисліпідемії (Fuentes B. et al., 2014).

Досягнення цільових показників артеріального тиску (АТ) при лікуванні артеріальної гіпертензії як одного з головних факторів ризику розвитку цереброваскулярних захворювань сьогодні не може розглядатися без оцінки впливу магнію та його дефіциту на організм людини. Згідно з результатами численних досліджень, аліментарний дефіцит магнію значно підвищує ризик розвитку гіпертонічної хвороби. Це пояснюється насамперед участю магнію в механізмах регуляції АТ і його антагонізмом з іонами кальцію на клітинному рівні. Цей природний антагонізм за дефіциту магнію значно знижується, що визначає підвищену внутрішньоклітинну концентрацію кальцію, яка зумовлює активацію фагоцитів, відкриття кальцієвих каналів, активацію іонотропних рецепторів глутамату, що селективно зв'язують N-метил-D-аспартат, а також активацію ренін-ангіотензинової системи, посилення вільнорадикального ушкодження тканин, збільшення рівня ліпідів, що може призводити до розвитку гіпертензії та судинних порушень (Barbagallo M. et al., 2009; Blache D. et al., 2006). Саме магній має безліч нейропротекторних властивостей. Відомо, що фізіологічні позаклітинні концентрації магнію (250-1000 мкмоль/л) підсилюють опосередковане аденозином інгібування вивільнення глутамату (Bartrup J.T. et al., 1988), відновлюють цілісність гематоенцефалічного бар'єра, а отже, зменшують набряк мозку (Imer M. et al., 2009). Крім того, конкуруючи з кальцієм у потенціалозалежних кальцієвих каналах у внутрішньоклітинних мембранах і мембранах клітинної поверхні, цей мікроелемент перешкоджав притоку кальцію в ішемічні нейрони та запобігав загибелі клітин (Iseri L.T. et al., 1984). Слід також зазначити й вазоактивні властивості магнію, які можуть поліпшити церебральний кровоток за рахунок взаємодії з регіональною судинною мережею центральної НС. Так, у дослідженні було продемонстровано прямий вплив магнію на великі, середні та дрібні судини шляхом його пригнічувальної дії на ендотелін-1, нейропептид Y й ангіотензин II (Kemp P.A. et al., 1993).

Гамалате® B_6: високоякісний та ефективний препарат магнію й ГАМК

Завдяки універсальному множинному впливу на процеси нейропротекції, нейропластичності та вазопротекції препарати магнію мають важливе значення в профілактиці артеріальної гіпертензії та судинних захворювань головного мозку. Саме тому проблема дефіциту магнію та його роль у патогенезі цереброваскулярних захворювань визначає доцільність його широкого застосування в часи пандемії COVID-19. Варто зауважити, що комплекс Гамалате® B_6 («Феррер Інтернаціональ», Іспанія) на сьогодні є одним із сучасних препаратів, який містить магній у формі глутамату гідроморбіду. Особливість засобу – наявність у складі й інших природних метаболітів мозку, що здійснюють низку важливих функцій у центральній НС: ГАМК, γ-аміно-β-гідроксимасляної кислоти (ГАБОМК) і вітаміну B_6. Вплив ГАМК на ГАМК-А-рецептори, що виконують у центральній НС гальмівну функцію, дає змогу забезпечити додатковий заспокійливий ефект. ГАБОМК допомагає запобігти розщепленню ГАМК, тоді як вітамін B_6 має позитивний вплив на метаболізм ГАМК і посилює насиченість організму магнієм.

Отже, синергічний вплив компонентів Гамалате® B_6 забезпечує повноцінну нейропротекцію, а також усуває тривогу, покращує сон, концентрацію та пам'ять і сприяє легшому подоланню стресу. Крім того, зменшення дефіциту стрес-лімітуючих ГАМК-ергічних впливів за допомогою Гамалате® B_6 покращує контроль артеріальної гіпертензії, підвищуючи прихильність пацієнта до лікування, чим запобігає виникненню судинних ускладнень. Важливо, що препарат добре переноситься й може призначатися особам похилого віку.

Сприятливий вплив препаратів магнію як на нервові, так і на судинні механізми робить його привабливим терапевтичним засобом як додаткового компонента первинної та вторинної профілактики цереброваскулярних захворювань. Застосування поєднання магнію з ГАМК, зокрема комплексу Гамалате® B_6, із метою запобігання судинним захворюванням НС дозволить досягти стабільних позитивних клінічних результатів, що є надважливим у часи широкої розповсюдженості COVID-19, на тлі якої дедалі частіше фіксують зростання ризику цереброваскулярних подій.

Підготувала ***Лілія Нестеровська***

«Я в депресії чи це постковідна втома?»

В.І. Коростій

16-17 квітня відбулася III Науково-практична конференція з міжнародною участю «Психосоматична медицина: наука та практика», в якій узяв участь директор із медичної частини навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, керівник Центру психосоматики та психологічної реабілітації, доктор медичних наук, професор Володимир Іванович Коростій із доповіддю «Я в депресії чи це постковідна втома?».

Сьогодні питання лікування депресивного епізоду (ДЕ) не може бути розглянуте без диференційної діагностики ДЕ в пацієнта після COVID-19. Майже всі, хто переніс цю хворобу, мають тривалу соматогенну астенію, яка може бути поєднана з іншими психопатологічними симптомами, або загострення інших психічних розладів. Також нерідко спостерігається відображення особливостей особистості людини та преморбідного фону, що загострилися в постковідний період. Ретельна диференційна діагностика – шлях до ефективнішого використання медикаментозних і немедикаментозних засобів і кращого лікування.

30% українців протягом свого життя щонайменше 1 раз хворіють на один із видів психічних розладів (World Bank, 2018). Найпоширеніші з них – депресивний розлад (на першому місці), посттравматичний стресовий розлад, тривожний розлад та алкогольна залежність.

Репрезентативні опитування серед пацієнтів у розвинених країнах довели, що багато загальних медичних розладів частіше траплялися в осіб із депресією, ніж серед загальної популяції. Наприклад, серед осіб із великою депресією протягом попередніх 12 міс поширеність специфічних загальних медичних супутніх захворювань була такою:

- рак – 4%;
- серцево-судинні захворювання (гіпертонія, інфаркт міокарда й інсульт) – 20%;
- цукровий діабет – 5%;
- хвороби кістково-м'язового апарату (наприклад, артрит) – 41%;
- захворювання органів дихання (сезонні алергії, астма, хронічне обструктивне захворювання легень тощо) – 33%;
- виразкова хвороба – 4%.

Водночас депресія пов'язана з підвищеним ризиком метаболічного синдрому. Метааналіз 18 спостережних досліджень (n >5500 пацієнтів з інтерв'ю визначили однополярну велику депресію) підрахував, що метаболічний синдром був присутній у 30%; його поширеність була більшою в пацієнтів із депресією, ніж у контрольних суб'єктів такого самого віку та статі.

У 2019 році в Україні вперше відбулося загальнонаціональне дослідження для вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань – STEPS, за даними якого кожний восьмий дорослий українець (12,4%) повідомив про симптоми, що відповідають клінічному діагнозу депресії. Поширеність депресії є майже вдвічі більшою серед жінок (16,2%), аніж серед чоловіків (8,7%). Водночас лише кожна четверта особа з імовірною депресією (3,0% від загальної кількості населення) була про це поінформована лікарем або медичним працівником. Лише 0,4% населення пройшли лікування антидепресантами чи відвідували сеанси психотерапії.

У відповідь на виклики часу 2021 року розпочав роботу як позаштатний лікувально-навчально-науково-практичний підрозділ новий мультидисциплінарний Центр лікування пацієнтів із постковідним синдромом, який об'єднав у боротьбі з наслідками COVID-19 спеціалістів клініки та кафедр терапевтичного профілю – неврології, сімейної медицини, реабілітації, психіатрії. Основними принципами роботи центру є:

- орієнтованість на пацієнта;
- мультидисциплінарність;
- наукова доказовість;
- відкритість до співпраці.

➡ Особливості періоду після перенесеної COVID-19:

- триває до 90 днів і довше, має епізоди прискореного серцебиття, коливань артеріального тиску протягом доби;
- досить часто спостерігаються різноманітні патологічні відчуття (тілесні сенсації), частина яких збігається з клінічними симптомами наявних медичних проблем;
- підвищена емоційна та рухова реактивність: збільшення амплітуди емоційних проявів, зменшення плавності рухів;
- тривала соматогенна астенія (від 30 днів до 6 міс, іноді довше).

➡ Основні діагностичні критерії ДЕ:

- пригнічений настрій, втрата інтересу чи задоволення (не слід ураховувати симптоми, які чітко пов'язані з іншим захворюванням);
- симптоми спричиняють клінічно значимий дистрес або порушення в соціальній, професійній чи іншій важливій сфері функціонування;
- епізод не можна пояснити прямими фізіологічними ефектами речовини або іншим захворюванням;
- виникнення основного ДЕ не можна пояснити шизоафективним розладом, шизофренією, шизофреніформним розладом, маячними розладом або іншими спектрами шизофренії;
- ніколи не було маніакального чи гіпоманічного епізоду.

➡ Диференційна діагностика ДЕ:

- тривалість <2 тиж – депресивна реакція;
- тривалість >2 років – дистимія чи розлад особистості;
- психотичні симптоми – ДЕ з психотичними симптомами чи шизоафективний розлад або шизофренія;
- манія чи гіпоманія – біполярний афективний розлад, циклотимія;
- наявність попередніх ДЕ – рекурентний депресивний розлад;
- в анамнезі є вживання психоактивних речовин – ДЕ внаслідок уживання певних речовин;
- наявність соматичної хвороби – симптоматичний (органічний) розлад унаслідок певних патологічних станів;
- наявність тяжкої втрати – ускладнення переживання горя;
- зв'язок із менструацією – передменструальна дисфорія.

➡ Диференційна діагностика ДЕ із соматогенною астенією після COVID-19

При ДЕ переважними симптомами є депресивний настрій (туга, смуток), ангедонія, тривога, порушення сну, зміна апетиту чи маси тіла, добові коливання стану. Водночас за соматогенної астенії переважають роздратованість, виснаженість, апатія, тривога, порушення сну та зміна апетиту чи маси тіла (табл.).

Таблиця. **Симптоми та прояви при ДЕ**

Симптоми та прояви	Депресивний епізод	Соматогенна астенія після COVID-19
Депресивний настрій (туга, смуток)	+++	+ Нетривалі епізоди
Ангедонія	+++	+ Нетривалі епізоди
Апатія	– Посилення негативних емоцій	+++
Тривога	++	+++
Роздратованість	+	+++
Анергія	+ Відчуття втоми	+++ Швидка втомлюваність

Клінічна картина ДЕ в чоловіків і жінок відрізняється. Депресивні жінки можуть частіше повідомляти про нейровегетативні симптоми (проблеми зі сном, апетитом або енергією) й інші фізичні симптоми (головні болі, міалгії чи шлунково-кишкові симптоми), а також емоційні (стрес або легкий плач) і психосоціальні симптоми (міжособистісні труднощі).

Депресивні чоловіки мають симптоми, що є «депресивними еквівалентами», як-от напади гніву / агресія (раптова втрата контролю та завдання шкоди комусь або погроза завдати комусь шкоди), порушення вживання наркотичних речовин і ризикована поведінка (випадковий або небезпечний секс, необережне керування автомобілем).

Клінічні особливості депресії в підлітків також мають свої особливості. Підліткова депресія може бути пов'язана з низкою інших проблем психічного здоров'я, включаючи тривогу, розлади харчової поведінки, залежність від гаджетів тощо. Підлітки з депресією (особливо ті, які зловживають алкоголем або наркотиками) часто думають про самогубство, говорять про нього чи роблять спроби самогубства.

➡ Лікування депресії

З огляду на відсутність явної переваги в ефективності серед антидепресантів вибір препарату базується на таких факторах:

- безпека;
- профіль побічних ефектів;
- специфічні симптоми депресії;
- супутні захворювання;
- супутні ліки та потенційні взаємодії;
- простота використання (наприклад, частота прийому);
- вподобання або очікування пацієнта;
- вартість;
- реакція пацієнта на антидепресанти під час попередніх епізодів депресії;
- сімейна реакція на антидепресанти (насамперед стосується родичів першого ступеня споріднення).

До препаратів першого вибору належать селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) – флуоксетин, сертралін, пароксетин, флувоксамін, есциталопрам (при цьому доцільно використовувати знижені початкові дози). Розумні альтернативи СІЗЗС для початкового лікування також включають інші антидепресанти другого покоління, як-от інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, атипові антидепресанти та модулятори серотоніну. Трициклічні антидепресанти й інгібітори моноаміноксидази зазвичай не застосовують як початкове лікування через побоювання щодо безпеки (особливо при передозуванні) та несприятливих ефектів.

Також слід ураховувати клінічні варіанти ДЕ, які є предикторами ефективності певних антидепресантів:

- тривожний – пароксетин, міртазапін;
- атиповий – есциталопрам;
- кататонічний – венлафаксин;
- меланхолічний – сертралін, венлафаксин;
- змішаний – тразодон;
- соматогенний – есциталопрам;
- психотичний – дулоксетин;
- сезонний – венлафаксин, дулоксетин.

До додаткової терапії ДЕ належить використання транквілізаторів, гіпнотиків, стабілізаторів настрою й атипових антипсихотиків (рисперидон, арипіпразол).

Важливу роль має також психотерапевтична допомога. Так, когнітивна терапія навчає пацієнта відстежувати та змінювати на адекватні події свої неадекватні автоматичні думки, що дає можливість позбутися хибної стратегії мислення. Доцільним також є використання інших видів психотерапії:

- поведінкова терапія – вид психотерапевтичної допомоги, орієнтований на стійке позбавлення від хворобливих симптомів, зміну стратегії поведінки пацієнта з деструктивної на конструктивну;
- міжособистісна терапія орієнтована на особисті стосунки пацієнта та людей, які його оточують;
- терапія вирішення проблем навчає людину долати життєві труднощі (зниження рівня катастрофізації);
- сімейна терапія передбачає роботу з усіма членами родини та спрямована на вироблення відчуття внутрішньої та зовнішньої стабільності (особливо в дітей);
- арт-терапія використовується як діагностичний і терапевтичний інструмент у роботі з пацієнтами всіх вікових груп.

Велике значення має психоосвіта. Наводимо запитання, відповіді на які слід доводити до відома пацієнтів та їхніх родичів:

- що таке депресія?
- що я повинен знати, якщо в мене депресія?
- які є методи лікування депресії?
- коли очікувати на покращення?
- як поводитися членам родини?
- що робити, якщо є потяг закінчити життя?

До методів фізичної реабілітації належать кінезіотерапія, дихальні вправи та навчання релаксації, при цьому особливо важливим є індивідуальний підбір інтенсивності навантаження.

Висновки

При діагностиці та диференційній діагностиці депресії, а також за соматогенної астенії після COVID-19 варто визначати клінічні особливості та приналежність ДЕ, ступінь вираженості соматогенної астенії (щоб запобігти надлишковому призначенню фармакотерапії). До комплексного лікування ДЕ належать психофармакотерапія, психологічний супровід і фізична реабілітація. Вираженість тривоги чи анергії у структурі депресії визначають обрання антидепресанта та необхідність додаткових призначень на початку терапії.

Підготував ***Олександр Соловйов***

РАЄНОМ

івабрадин

КЕРУВАННЯ ПУЛЬСОМ

Впевненість у контролі ЧСС при стабільній стенокардії та ХСН

- **СКОРОЧУЄ КІЛЬКІСТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ НА 36%**[1]
- **ЗНИЖУЄ ЧАСТОТУ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ НА 30%**[1]
- **ЗНИЖУЄ РИЗИК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ НА 24%**[1]

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Раєном

Склад: *діюча речовина:* івабрадин (у формі івабрадину гідроброміду). 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить івабрадину 5 мг або 7,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ С01Е В17. **Показання.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Раєном показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥70 ударів на хвилину (уд/хв). Препарат слід призначати: дорослим пацієнтам, які мають протипоказання або обмеження до застосування β-блокаторів; або у комбінації з β-блокаторами пацієнтам, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози β-блокаторів. Лікування хронічної серцевої недостатності. Зниження ризику розвитку серцево-судинних подій (серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу погіршення серцевої недостатності) у дорослих пацієнтів із симптомною хронічною серцевою недостатністю, синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥70 уд/хв. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин; частота серцевих скорочень у стані спокою <70 уд/хв до початку лікування; кардіогенний шок; гострий інфаркт міокарда; тяжка артеріальна гіпотензія (<90/50 мм рт. ст.); тяжка печінкова недостатність; синдром слабкості синусового вузла; синоатріальна блокада; нестабільна або гостра серцева недостатність; залежність від штучного водія ритму (ЧСС контролюється винятково за допомогою штучного водія ритму); нестабільна стенокардія; АВ-блокада III ступеня; комбінація з інгібіторами Р450 3А4 сильної дії: протигрибкові препарати — похідні азолу (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазодон (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»); одночасне застосування з верапамілом або дилтіаземом, які належать до інгібіторів CYP3A4 помірної дії, що мають властивості знижувати; період вагітності або годування груддю, репродуктивний вік у жінок, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції івабрадину — зорові феномени (фосфени) та брадикардія є дозозалежними та зумовлені фармакологічною дією препарату. **Спосіб застосування та дози.** Залежно від необхідної дози слід призначати таблетки, вкриті плівковою оболонкою, які містять 5 мг або 7,5 мг івабрадину. Раєном призначають дорослим. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гедеон Ріхтер Румунія А.Т. **Реєстраційне посвідчення:** № UA/17512/01/01(02) від 16.08.2019. Інструкцію затверджено/Зміни внесено Наказом МОЗ України № 1820 від 16.08.2019.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50, 389-39-51, тел./факс: 389-39-52.
e-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

GEDEON RICHTER

Нове в терапії підвищення частоти серцевих скорочень

Т.В. Гетьман

10 квітня відбулася онлайн-конференція «Консиліум фахівців при коморбідних станах», організована WebCardioAcademy, в якій узяла участь старший науковий співробітник відділу аритмій серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Таїсія В'ячеславівна Гетьман із доповіддю «Як приборкати колібрі в грудях пацієнта», що була присвячена проблемі тахікардії. Після виступу Таїсія В'ячеславівна погодилася відповісти на запитання нашого кореспондента щодо сучасних підходів до ведення підвищеної частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Як ЧСС корелює з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань?

– Проводилося безліч досліджень; їхнє завдання полягало у визначенні того, якою насправді має бути ЧСС і чому її зміна є фактором ризику серцево-судинних захворювань. В одному з таких випробувань брали участь ≈20 тис. пацієнтів, яких розподілили на групи за ЧСС: «>100 уд./хв», «від 80 до 100 уд./хв», «від 60 до 80 уд./хв» і «<60 уд./хв».

Завдяки проведеному аналізу було чітко продемонстровано, що в осіб віком до 55 років зі збільшенням ЧСС різко зростає смертність як від коронарних захворювань, так і від кардіоваскулярних патологій загалом. Саме тому сьогодні ЧСС вважається додатковим фактором ризику, про що йдеться в останніх рекомендаціях із гіпертонічної хвороби.

В іншому випробуванні з оцінки ЧСС порівнювалися пацієнти, в яких ЧСС становила <60 уд./хв, із хворими, в яких вона дорівнювала >75 уд./хв. Аналіз довів, що в пацієнтів другої групи ризик раптової серцевої смерті був вищим майже в 4 рази.

Як пояснити цю закономірність?

– Коли в пацієнта підвищується ЧСС, збільшується потреба серцевого м'яза в кисні, при цьому скорочується тривалість діастоли (під час якої серце отримує кисень), погіршується перфузія міокарда, в результаті чого розвивається ішемія, що спричиняє стенокардію й інфаркт.

До яких показників варто прагнути при купірованні підвищеної ЧСС?

– Метааналіз 12 досліджень клінічного ефекту зменшення ЧСС продемонстрував, що при зниженні ЧСС на 10 уд./хв показники загальної смертності знижуються на 20%, кардіальної – на 30%, раптової – на 39%, а ризик розвитку повторного інфаркту – на 21%. За зниження ЧСС на 15 уд./хв зменшення відносного ризику стає ще вираженішим (28, 41, 52 та 30% відповідно). Цільовими цифрами ЧСС варто вважати 55-60 уд./хв.

Які небезпечні ускладнення найчастіше спричиняє генетично зумовлене підвищення ЧСС?

– Аналіз низки клінічних досліджень довів, що в пацієнтів із підвищеною ЧСС частіше розвиваються інсульти (ішемічний, кардіоемболічний, пов'язаний з ураженням великих судин) і фібриляція передсердь (водночас, за даними спостережень, у таких хворих рідше спостерігаються інсульти малих судин). Усі ці стани мають високий ризик смерті.

Ще один метааналіз, який включає 1,2 млн пацієнтів (тривалість досліджень становить від 3 до 40 років) продемонстрував, що збільшення ЧСС на 10 уд./хв підвищує ризик смерті від будь-яких причин на 9%; на 60-80 уд./хв – на 12%; на >80 уд./хв – на 45%. Це зумовлено тим, що у хворих із підвищеною ЧСС зазвичай наявні додаткові фактори ризику – гіпертензія, дисліпідемія, куріння, що спричиняє ендотеліальну дисфункцію та подальший розвиток коронарного тромбозу. У таких пацієнтів відбувається ремоделювання серця, розвивається шлуночкова дилатація, що зрештою може зумовити серцеву недостатність і смерть.

Які препарати сьогодні використовуються для лікування пацієнтів із підвищеною ЧСС?

– Перед тим як ухвалити рішення щодо терапії таких пацієнтів, варто знайти відповідь на таке запитання: як давно з'явилася ішемія? Цей патологічний стан стає причиною додаткового збільшення ЧСС і розвитку хибного кола: що вищою є ЧСС, то більшою буде потреба в кисні; це, своєю чергою, спричиняє компенсаторне форсування ЧСС, а отже, нестача кисню стає ще більшою. Для купірування цього стану зазвичай використовуються β-блокатори, адже вони зменшують ЧСС і помірно знижують скоротність міокарда.

Водночас варто пам'ятати про стани, котрі обмежують прийом β-блокаторів: нормотонія чи гіпотонія, хронічне обструктивне захворювання легень (особливо в стадії загострення), порушення периферичного кровообігу (синдром Рейно), ризик розвитку еректильної дисфункції, порушення сну.

Інша група препаратів, які використовуються для зниження ЧСС, – недигідропіридинові антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем); обмеження для їхнього застосування: зниження функції викиду лівого шлуночка, закрепи, запаморочення чи головний біль, нормотонія чи гіпотонія, периферичні набряки за рахунок вазодилатації.

Останнім часом з'явилося багато публікацій щодо застосування в купіруванні підвищеної ЧСС івабрадину. Чи не могли би ви розповісти детальніше про цей препарат?

– Одна з основних переваг івабрадину – зменшення процесу ремоделювання серця. Крім того, препарат покращує механічні характеристики серця після інфаркту міокарда. Додавання івабрадину до стандартної терапії хронічної серцевої недостатності не лише значно зменшує ЧСС, а й достовірно покращує електричну та механічну функції лівого шлуночка. Доведено, що препарат у дозі 5 мг 2 р/день достовірно покращує ендотеліальну функцію у хворих зі стабільною стенокардією. У 2017 р. проводилося дослідження переносимості й ефективності івабрадину, за результатами якого доведено, що після його прийому протягом року достовірно покращується викид лівого шлуночка, зменшується ЧСС, знижується ризик багатьох кардіальних подій, а також розвитку серцевої недостатності. Побічні ефекти та прояви непереносимості (пароксизми фібриляції передсердь, відчуття втоми, нудота, синусова брадикардія) з'являлися менш ніж в 1% випадків. За даними багатоцентрового дослідження з оцінки ефективності та переносимості івабрадину, в якому взяли участь 1250 пацієнтів зі стабільною стенокардією, цей препарат демонструє зменшення ЧСС на 14,5 уд./хв, а в поєднанні з β-блокаторами – на 16,5 уд./хв. 98% відзначили ступінь переносимості препарату як «добре» та «дуже добре».

Яке місце посідає івабрадин у реальній клінічній практиці лікування прискореного серцебиття в амбулаторних умовах з огляду на європейські рекомендації?

– Насамперед івабрадин рекомендований до використання при лікуванні синусової тахікардії. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), передбачаються оцінка та лікування оборотних причин (клас I, рівень C); івабрадин як самостійно, так і в комбінації з β-блокатором слід розглядати в пацієнтів із симптомами синусної тахікардії (IIa, B). Водночас івабрадин є ефективним при вогнищевій передсердній тахікардії. Варто пам'ятати, що для контролю частоти шлуночкових скорочень при фібриляції чи тріпотінні передсердь івабрадин не призначений. Під час обрання стратегії контролю ЧСС у пацієнтів із фібриляцією передсердь потрібно обов'язково проводити стислий огляд терапії (фонова терапія для всіх пацієнтів із фібриляцією передсердь, терапія першого вибору для хворих без симптомів або з незначними симптомами, терапія після невдалого контролю ритму, терапія в разі, коли ризики відновлення ритму переважають користь). Завдання першого етапу – зменшити ЧСС до менш ніж 110 уд./хв, що слід робити під обов'язковим контролем ЕКГ у 12 відведеннях. Надалі розглядається жорсткіший контроль для зниження ЧСС до менш ніж 90 уд./хв.

Які препарати можуть використовуватися для контролю ЧСС у пацієнтів із фібриляцією передсердь?

– Якщо в пацієнта немає органічної патології, є гіпертензій або збережена фракція викиду лівого шлуночка, то терапія першої лінії полягає в призначенні β-блокаторів або недигідропіридинових антагоністів кальцію. У разі ефективності така терапія триває. За відсутності ефекту доцільно додати дигоксин або змінити β-блокатор. Якщо у хворого знижена фракція викиду лівого шлуночка, препаратом першої лінії є β-блокатор. У разі ефективності додається дигоксин. За відсутності ефекту чи при протипоказаннях до дигоксину доцільно додати аміодарон. Якщо в пацієнта наявне гостре обструктивне захворювання легень або астма, терапія першої лінії полягає в призначенні недигідропіридинових антагоністів кальцію; в разі неефективності – дигоксин. За наявності фібриляції чи тріпотіння передсердь необхідно прагнути до найшвидшого купірування тріпотіння, згодом – уживати заходів щодо терапії фібриляції.

На сьогодні актуальною є проблема збільшення ЧСС у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Що ви можете розповісти стосовно цього?

– Насамперед варто розглянути термінологію щодо варіантів клінічного перебігу COVID-19. При гострому перебігу ознаки та симптоми COVID-19 тривають протягом 4 тиж; за тривалого – від 4 до 12 тиж; у разі постковідного синдрому – понад 12 тиж (симптоми, що не пояснюються альтернативними захворюваннями). Останнім часом з'являється багато повідомлень, що COVID-19 – це захворювання ендотелію (особливо, якщо розглядати його ускладнення). Вірус SARS-CoV-2 здатний чинити пряме ушкодження ендотеліальних клітин різних органів, тому в пацієнтів, які перенесли COVID-19, із часом виявляються ознаки хвороб, які зумовлює ендотеліальна дисфункція (кардіальні події, хронічні хвороби нирок, діабет тощо). Варто зазначити, що це не лише загострення старих хвороб, а й поява нових.

Минулоріч опубліковано результати дослідження впливу івабрадину на ендотелій, які продемонстрували, що використання івабрадину спричиняє поліпшення скорочувальної здатності серця, підвищення фракції викиду, покращення показників діастолічної функції лівого шлуночка та показників тканинної перфузії міокарда.

Водночас необхідно зупинитися на такому неприємному ускладненні COVID-19, як постуральна ортостатична тахікардія. На відміну від класичної ортостатичної гіпотензії (коли під час проведення ортостатичної проби в пацієнта знижується артеріальний тиск і підвищується ЧСС), відбувається різке почастішання серцебиття (на понад 30 уд./хв за відсутності гіпотензії при стоянні протягом 10 хв). Цей стан спричиняє розвиток відчуття слабкості та помітне зниження працездатності.

Як лікувати постуральну ортостатичну тахікардію?

– Насамперед пацієнту необхідна помірна фізична активність. ESC рекомендує розглянути можливість регулярної та поступової програми вправ (IIa, B), ураховувати споживання ≤2-3 л води та 10-12 г хлориду натрію щодня (IIb, C), застосування мідодрину, низьких доз неселективного β-блокатора чи піридостигміну (IIb, B); також можливо розглянути призначення івабрадину (IIb, C).

Проводилося порівняння дії івабрадину та карведилолу при лікуванні серцебиття після COVID-19, у якому івабрадин продемонстрував значну перевагу (зниження на 31,51 проти 18,2%).

Які переваги має івабрадин порівняно з іншими ЧСС-знижувальними препаратами?

– Івабрадин – специфічний і селективний блокатор If-току в клітинах синусового вузла, який зменшує ЧСС і не чинить інших гемодинамічних ефектів, не впливає на час проведення імпульсів внутрішньопередсердними, передсердно-шлуночковими та внутрішньошлуночковими провідними шляхами, скоротливу здатність міокарда, діастолічну функцію й метаболічний профіль, артеріальний тиск, а також не змінює периферичний судинний опір.

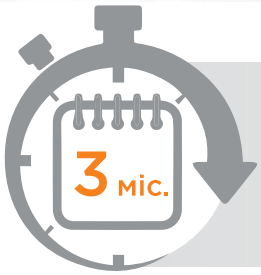
Повним еквівалентом оригінальному івабрадину в Україні є препарат Раєном (компанія «Гедеон Ріхтер»). Перехресне дослідження використання Раєному й івабрадину довело абсолютно зіставні ефективність і переносимість цих препаратів. Стартова доза Раєному – 5 мг 2 р/день під час прийому їжі. Якщо через місяць у пацієнта ЧСС <55 уд./хв, доза зменшується до 2,5 мг 2 р/день. За ЧСС >55 уд./хв доза підвищується до 7,5 мг 2 р/день.

Підготував ***Олександр Соловйов***

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС



- Зниження кількості нападів стенокардії в 2 рази
- Зниження частоти прийому нітратів на 77%
- На Тридуктані залишаються 8 з 10 пацієнтів

Сидорова Н.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования приверженности лечению пролонгированными формами триметазидина пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. УМЧ 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019.

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг № 60 (20х3) у блістерах у пачці. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. Фармакологічна дія. Триметазидин попереджає зменшення внутрішньоклітинного рівня АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин гальмує β-окислення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетоацил-КоА-тіолазу (3-КАТ), що підвищує окислення глюкози. Посилення процесу окислення глюкози оптимізує енергетичні процеси в клітинах і підтримує метаболізм енергії в умовах ішемії. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії. Побічні ефекти. Головний біль, запаморочення, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота і блювота, висип, астенія. Умови відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/5030/01/01. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, г. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. UA-TRID-IMI-072020-032

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

acino

Додаткові терапевтичні можливості кардіопротекції при COVID-19

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), з якою людство зіткнулося вперше, стала нечуваним викликом для системи охорони здоров'я в усьому світі. Незважаючи на те що провідними клінічними проявами COVID-19 є симптоми ураження органів дихання, до патологічного процесу при цьому захворюванні залучаються й інші органи та системи, що за тяжкого перебігу може зумовлювати розвиток поліорганної недостатності з фатальними наслідками. Зокрема, разом із респіраторною системою «мішенями» при COVID-19 часто стають серце та судини.

У пацієнтів із COVID-19 можуть розвиватися такі серцево-судинні ускладнення, як серцева недостатність, міокардит, перикардит, васкуліт, порушення серцевого ритму тощо. Встановлено, що вже на ранніх термінах перебігу COVID-19 у 8-28% пацієнтів відзначається підвищення рівня в крові такого високоспецифічного кардіомаркера, як тропонін I, яке відображає розвиток ушкодження міокарда (Shi S. et al., 2020) і наразі вважається найнадійнішим його індикатором (Lippi G. et al., 2020). Підвищення рівня тропоніну I або його динамічне збільшення під час госпіталізації пов'язано з 5-кратним збільшенням ризику виникнення потреби в штучній вентиляції легень, а також із підвищенням ризику загрозливих для життя порушень серцевого ритму (як-от фібриляція шлуночків і шлуночкова тахікардія), 5-кратним збільшенням смертності. Підвищення рівня тропоніну I при COVID-19 є вираженішим у пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), аніж у хворих без них (55 порівняно з 13% відповідно). Водночас кількість смертей була меншою серед пацієнтів, у яких не відзначалося підвищення рівнів тропоніну I (4,5-26%), і більшою – у хворих із підвищенням рівнів тропоніну I (51-61%) (Guo T. et al., 2020; Zhou F. et al., 2020; Shi S. et al., 2020).

Отже, в пацієнтів із COVID-19 ураження міокарда є досить частим і прогностично значимим ускладненням. Ушкодження міокарда та мікросудинне ураження в інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів можуть спричиняти різноманітні (як ішемічні, так і неішемічні) механізми, за реалізації яких також з'являються різні клінічні наслідки (рис. 1).

Зокрема, ішемія міокарда може з'являтися внаслідок дисбалансу між постачанням кисню та потребою в ньому (ІМ 2 типу). Розвиток цього ускладнення в пацієнтів із COVID-19 можуть зумовлювати декілька різних механізмів. Наприклад, спричинені септичним станом гіпотензія та гіпоксемія внаслідок порушення дихальної функції зумовлюють зменшення постачання кисню до серця, спричиняючи в такий спосіб розвиток гострого ушкодження міокарда, особливо в пацієнтів із фоновим хронічним коронарним синдромом (Wu C. et al., 2020). Підвищена потреба міокарда в кисні може бути наслідком стійких/рецидивних порушень серцевого ритму, про які повідомлялося в 16,7% усіх госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, а також у 44,4% хворих, які потребують переведення до відділення реанімації та інтенсивної терапії (Wang D. et al., 2020). Однак у деяких пацієнтів, госпіталізованих щодо COVID-19, може з'являтися гострий ІМ 1 типу внаслідок того, що в них уже наявні бляшки в коронарних артеріях, які стають нестабільними через надмірну запальну активацію, зумовлену інфекцією SARS-CoV-2. Оклюзії коронарних артерій також сприяє гіперкоагуляційний стан (Bikdeli B. et al., 2020).

Іншим важливим механізмом, відповідальним за ураження міокарда в пацієнтів із COVID-19, є мікросудинна дисфункція. Мікросудинні порушення в таких хворих можуть бути наслідком надмірної системної запальної реакції та пов'язаної з нею ендотеліальної дисфункції. Крім того, передбачається й прямий вплив вірусу SARS-CoV-2 на мікросудини, оскільки ключові клітинні рецептори, з якими він зв'язується (рецептори АПФ-2), також експресуються на поверхні ендотеліоцитів (Varga Z. et al., 2020). У дослідженні L. Chen і співавт. (2020) продемонстровано, що перицити в серці характеризуються високим рівнем експресії АПФ-2, підтверджуючи в такий спосіб гіпотезу про те, що ушкодження перицитів унаслідок вірусної інфекції може спричиняти дисфункцію ендотеліоцитів у капілярах і мікросудинні порушення. Також добре відомо, що гостра коронарна мікросудинна дисфункція може спричиняти дебют синдрому такоцубо (Crea F. et al., 2020; Montone R. et al., 2020).

Ушкодження міокарда також може бути наслідком запального процесу – міокардиту. Слід зазначити, що в серії клінічних випадків (150 пацієнтів із COVID-19), під час оцінки яких було повідомлено про 68 випадків смерті, 7% летальних наслідків були пов'язані з гострим міокардитом із недостатністю кровообігу (Ruan Q. et al., 2020).

Із метою зменшення частоти розвитку ураження міокарда у хворих на COVID-19 нещодавно було запропоновано використання лікарських засобів, які покращують мікроциркуляцію. Ця стратегія може бути особливо актуальною для тих пацієнтів, які вже мають фактори ризику наявної ендотеліальної дисфункції – чоловіча стать, куріння, гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння та підтверджене ССЗ (Kuster G.M. et al., 2020; Montone R.A. et al., 2020). Під час установлення діагнозу COVID-19 хворим із підтвердженою ІХС або іншими ССЗ рекомендується продовжувати раніше призначене лікування. Превентивне призначення кардіологічних препаратів пацієнтам, які їх раніше не приймали, наразі не рекомендується, але висловлюється думка про те, що деякі метаболічні лікарські засоби (зокрема, триметазидин) потенційно здатні полегшувати перебіг ускладнень із боку серця при COVID-19 (Medvegy M., Simonyi G., 2021). Триметазидин являє собою конкурентний інгібітор 3-кетоацил-КоА-тіолази (3-КАТ) – останнього ферменту, що бере участь в окисненні жирних кислот. Стимуляція окиснення глюкози на тлі прийому триметазидину сприяє покращенню балансу між гліколізом та окисненням глюкози з подальшим зменшенням продукції лактату та внутрішньоклітинного ацидозу, наявного в ситуаціях міокардіальної ішемії або серцевої недостатності. В умовах ішемії процес отримання клітинами енергії шляхом окиснення глюкози потребує менше кисню (порівняно з β-окисненням жирних кислот). Механізм «перемикання» з окиснення вільних жирних кислот на окиснення глюкози дає можливість отримувати додатково 15% енергії, зменшуючи в такий спосіб споживання кисню (Medvegy M., Simonyi G., 2021). Триметазидин також має додаткові сприятливі біохімічні властивості: може сприяти збереженню внутрішньоклітинних рівнів фосфокреатину й аденозинтрифосфату, зменшувати перенавантаження кальцієм і вільнорадикальне ушкодження клітин, а також пригнічувати апоптоз (рис. 2). Усі ці біохімічні характеристики зумовлюють його сприятливі клінічні ефекти при серцевій недостатності (як ішемічного, так і неішемічного генезу), які були доведені в метааналізі 17 досліджень (955 пацієнтів): порівняно з плацебо триметазидин достовірно збільшував фракцію викиду, покращував функціональний стан за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) та толерантність до фізичного навантаження (Gao D. et al., 2011). Цікаво, що в експериментальних дослідженнях було продемонстровано: триметазидин знижував рівні прозапальних цитокінів у сироватці крові та в тканині серця, а також зменшував макрофагальну інфільтрацію міокарда (Chen J. et al., 2015) Ефекти триметазидину в умовах гіпоксії відображено на рисунку 3.

Отже, застосування триметазидину може розглядатись як перспективна допоміжна кардіопротекторна стратегія, спрямована на зменшення ризику ушкодження міокарда при COVID-19. Наразі можливості призначення триметазидину з метою попередження гострого ушкодження міокарда в пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, уже вивчаються під час відкритого рандомізованого інтервенційного дослідження PREMIER, яке було розпочато в грудні 2020 року (Gowdak L.H.W., InCor Heart Institute, ідентифікаційний номер дослідження в базі ClinicalTrials.gov: NCT04760821). До випробування залучено 80 пацієнтів (віком ≥18 років) із середньотяжким або тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), спричиненим інфекцією SARS-CoV-2. Хворі основної групи отримують стандартне лікування при ГРДС і триметазидин (35 мг 2 р/добу за швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) >60 мл/хв, 35 мг 1 р/добу – за ШКФ 30-60 мл/хв), контрольної – лише стандартне лікування. Гостре ушкодження міокарда в цьому дослідженні визначають за підвищенням рівня високочутливого серцевого тропоніну I. За допомогою цього випробування автори мають на меті довести, що використання триметазидину

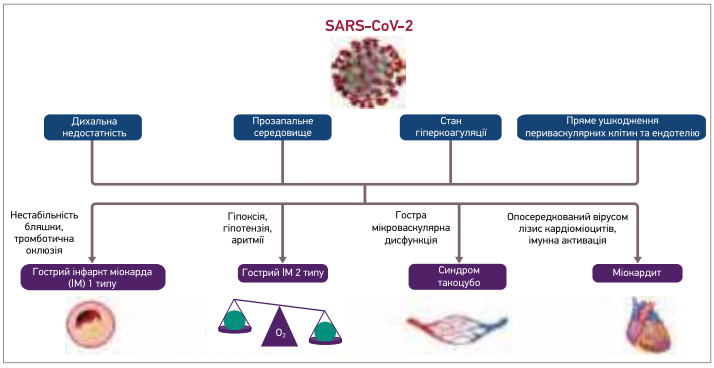


Рис. 1. Механізми, що лежать в основі ушкодження міокарда та мікросудин у пацієнтів із COVID-19 (адаптовано за Montone R.A. et al. Myocardial and microvascular injury due to coronavirus disease 2019. Eur. Cardiol. 2020 Jun 23; 15: e52)

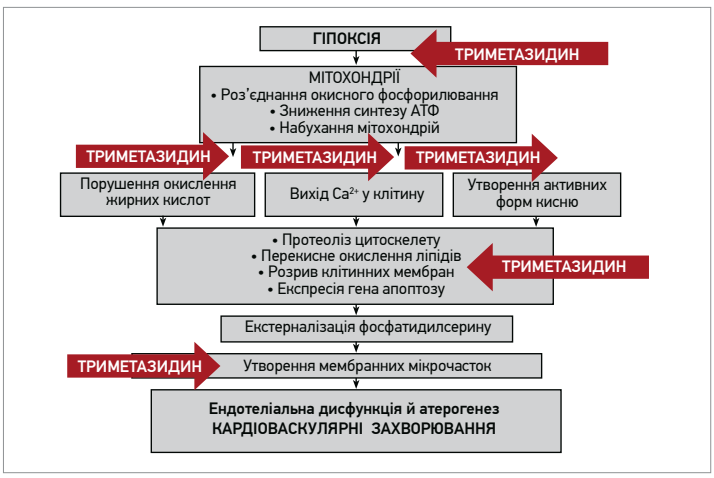


Рис. 2. Механізм дії триметазидину в умовах гіпоксії

Продовження на стор. 46.

Додаткові терапевтичні можливості кардіопротекції при COVID-19

Продовження. Початок на стор. 45.

разом зі стандартною терапією зменшує ступінь гострого ураження міокарда в госпіталізованих із ГРДС хворих на COVID-19.

Ще одним перспективним аспектом кардіопротекції у хворих на COVID-19 (особливо в тих, які вже мають супутні ССЗ) може бути обмеження негативних наслідків надмірної активації симпато-адреналової системи, адже гострий психоемоційний стрес, який переживають пацієнти з COVID-19, стає потужним фактором, що зумовлює надмірну активацію симпатичної нервової системи (СНС), клінічним маркером якої є збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Відомо, що тривала симпатична активація (т. зв. симпатичний овердрайв) асоційована з підвищенням ризику серцево-судинних ускладнень (зокрема, коронарних подій, розвитку серцевої недостатності, раптової серцевої смерті тощо). Тривожність, яка дуже часто розвивається при COVID-19, здатна ще більше посилювати ураження міокарда, зумовлене симпатичною активацією, гіпертензією та несприятливими метаболічними змінами (Medvegy M., Simonyi G., 2021). Також відомо, що активація СНС і стимуляція адреноцепторів на тлі гострого психоемоційного стресу вносять вагомий внесок у розвиток дисфункції ендотелію, що зумовлює послаблення вазопротекції, а також сприяє зменшенню перфузії та розвитку ішемії (Poitras V.J.; Pyke K.E., 2013). Саме тому

Рис. 3. Ефекти триметазидину в умовах гіпоксії

з метою пригнічення стійкої активації СНС доцільним є застосування β-адреноблокаторів, які конкурентно зв'язуються з β-адренорецепторами та блокують у такий спосіб зв'язування з ними адреналіну й норадреналіну. Препаратом вибору в цій клінічній ситуації може бути класичний, всебічно вивчений за допомогою низки клінічних досліджень кардіоселективний β-адреноблокатор бісопролол (Конкор®), який зменшує потребу міокарда в кисні за рахунок зменшення ЧСС та ударного об'єму, а також має антиаритмічні властивості. Крім того, важливою перевагою бісопрололу є те, що він виводиться з організму двома шляхами: 50% біотрансформується в печінці з утворенням неактивних метаболітів і виводиться нирками, 50% – нирками в незміненому вигляді, що дає змогу впевнено застосовувати його в пацієнтів, які мають супутні порушення функції нирок і печінки.

Під час пандемії COVID-19 заслуговують на увагу й сучасні можливості нутритивної підтримки нормального енергетичного обміну речовин на клітинному рівні, якої насамперед потребують особи з уже наявними порушеннями в роботі серцево-судинної системи. Сьогодні з цією метою все ширше застосовується дієтична добавка Танікор, яка містить одразу три активні інгредієнти, що чинять сприятливий вплив на серцево-судинну систему людини: L-аргінін, L-карнітин та інозин. Так, добре відомо, що амінокислота L-аргінін, яка є субстратом для утворення оксиду азоту (NO), здатна покращувати мікроваскулярну функцію шляхом посилення ендотелійзалежної вазодилатації (Melik Z. et al., 2017). Дані експериментальних і клінічних досліджень чітко демонструють позитивний вплив L-аргініну на ендотелій при патологічних станах, асоційованих із його дисфункцією та зниженим синтезом NO (Cylwik D. et al., 2005). L-карнітин здійснює транспортування в мітохондрії жирних кислот, які є субстратом для енергетичного обміну на рівні клітини, а також має потужні антиоксидантні властивості (Pekala J. et al., 2011; Ribas G. et al., 2014). Метаболіт аденозину (інозин) має здатність індукувати дилатацію коронарних артерій (Aviado D.M., 1983).

Отже, враховуючи ймовірність розвитку в пацієнтів із COVID-19 мікросудинної дисфункції та опосередкованого різними патофізіологічними механізмами ушкодження міокарда, можна вважати доцільним превентивне використання допоміжних кардіопротекторних стратегій із застосуванням засобів, які мають доведений позитивний вплив на стан серцево-судинної системи.

Підготувала ***Вікторія Новікова***

Що нового в останніх настановах із лікування хронічної серцевої недостатності?

Серцева недостатність (СН) супроводжує будь-яке структурне захворювання серця та може з'являтися при токсичних впливах чи екстракардіальній патології, де серце є органом-мішенню [1]. Зважаючи на швидке збільшення поширеності, СН залишається однією з основних причин захворюваності, інвалідизації та смертності в усьому світі, суттєво погіршує якість життя та потребує значних медико-соціальних ресурсів [2].

Вивчення патогенезу СН і нові доказові дані дають можливість змінити природний перебіг хвороби за допомогою широкого спектра медичних методів лікування, втручань і стратегій догляду. У лютому 2021 р. опубліковано оновлені рекомендації Американської колегії кардіологів з оптимізації лікування, котрі насамперед стосуються ведення пацієнтів із хронічною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) в амбулаторних умовах [3], а у квітні – аналогічне оновлення рекомендацій Канадського кардіоваскулярного товариства [4].

Що змінено в оновлених рекомендаціях?

Безумовним успіхом терапії є не лише контроль факторів ризику та лікування основного захворювання, а й патогенетичні впливи на всі можливі механізми СН (табл. 1). Лікування пацієнтів із СН передбачає не лише контроль симптомів і покращення якості життя; найпріоритетнішими завданнями є зниження захворюваності та госпіталізації. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину 2 типу (БРА), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), бета-блокатори (ББ) – це класи препаратів із доведеною здатністю впливу на зазначені ефекти (табл. 2). Враховуючи синергічний вплив на різні ланки патогенезу (а також на підставі нових доказів), до препаратів першої лінії додано нові класи – інгібітор рецепторів ангіотензину/неприлізину (ІРАН) сакубітрил/валсартан, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (ІНГЛТ-2) дапагліфлозин та емпагліфлозин. Особливості їх застосування наведено в таблицях 3, 4.

Тактика ведення пацієнта після встановлення діагнозу (з діагностичними тестами, етапами лікування та потребою спеціалізованої допомоги) продемонстрована на рисунку 1.

Основним напрямом допомоги за СН є доказова фармакотерапія (ДФТ), яку слід розпочинати негайно; пізній початок прирівнюється до відсутності терапії. До засобів першої лінії для всіх груп пацієнтів належать ІРАН, ББ із доказовістю, АМР та ІНГЛТ-2. Для афроамериканців засобами І лінії є також гідралазин та ізосорбіду динітрат. Івабрадин – це засіб другої лінії для окремих груп (рис. 2, табл. 5). Найкращі результати забезпечує використання цільових доз. За відсутності протипоказань та/або непереносимості рекомендовано досягнення цільових доз усіх засобів ДФТ. Титрування показане навіть за умови стабільного перебігу та покращення симптомів та/або ФВЛШ. Вплив на об'ємний статус зменшує симптоми, оскільки застійні явища погіршують стан і підвищують потребу госпіталізації. Якщо об'ємний статус не визначено, слід розглянути можливість проведення катетеризації правого серця. У стабільних пацієнтів із симптомами III класу за NYHA доцільно проводити амбулаторний моніторинг тиску в легеневій артерії [3].

Переносимість терапії та побічні ефекти частково залежать від того, як і коли призначається ДФТ. Наприклад, за погіршення функції нирок або гіперкаліємії доцільно призначати менші дози ІРАН/ІАПФ/БРА та припинити застосування АМР, якщо рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² або рівень калію крові >5,0 мЕкв/л. Частою проблемою є симптоматична гіпотензія, зумовлена надмірним діурезом, автономною дисфункцією, одночасним застосуванням великої кількості препаратів для лікування СН або інших засобів, які впливають на тиск (холінолітики, α-блокатори тощо). Усі ці впливи варто враховувати перед зменшенням дози ДФТ. Тривала гіпотензія потребує спеціалізованої допомоги [3].

Значення ББ у лікуванні СН

Отже, ББ є препаратами першого вибору доказової терапії СН зі зниженою ФВЛШ, яка показана всім категоріям пацієнтів за відсутності протипоказань для зменшення захворюваності та смертності [3, 4]. Крім збільшення тривалості життя та зниження ризику повторних госпіталізацій, тривала терапія ББ забезпечує клінічне покращення – підвищує толерантність до фізичного навантаження, зменшує дилатацію камер серця та підвищує ФВЛШ. Механізми їхнього впливу багатогранні та включають пригнічення

Продовження на стор. 48.

Таблиця 1. **Важливі патофізіологічні мішені та методи впливу при хронічній гемодинамічно стабільній СН зі зниженою ФВЛШ [3]**

Мішень	Терапія
Ренін-ангіотензин-альдостеронова система	ІРАН, ІАПФ, БРА, АМР
Симпатична нервова система	ББ
Натрійуретичний та інші вазодилатаційні пептиди	ІРАН
Натрій-глюкозний котранспортер-2	ІНГЛТ-2
Збалансована вазодилатація, вплив на окисний стрес	Гідралазин, ізосорбіду динітрат
Висока ЧСС	ББ, івабрадин
Гуанілілциклаза	Розчинні стимулятори гуанілілциклази
Застій	Діуретики
Шлуночкові аритмії	ББ, імплантація кардіовертера-дефібрилятора
Дисинхронія шлуночків через порушення провідності	Ресинхронізаційна терапія
Мітральна регургітація	Хірургічне/черезшкірне відновлення мітрального клапана
Знижена аеробна здатність	Тренування (аеробні вправи)

Примітка: ЧСС – частота серцевих скорочень.

Таблиця 2. **Якість доступних доказів щодо кожного класу засобів для лікування СН зі зниженою ФВЛШ у різних клінічних ситуаціях [4]**

Клас препаратів	Якість доказів, які підтримують рекомендації		
	Хронічна СН (амбулаторне ведення)	СН, яка з'явилася вперше	Госпіталізація щодо СН*
Сакубітрил/валсартан	Висока	Низька	Помірна
ІАПФ/БРА	Висока	Висока	Висока†
ББ	Висока	Висока	Висока
АМР	Висока	Висока	Висока†
ІНГЛТ-2	Висока	–	–
Івабрадин	Висока	–	–
Верицигуат	Помірна	–	–
Гідралазин / ізосорбіду динітрат	Помірна	Низька	Низька
Дигоксин	Помірна	Низька	Низька

*Примітки: * докази щодо застосування при госпіталізації стосуються насамперед стабілізованих пацієнтів; † докази щодо застосування при госпіталізації стосуються насамперед досліджень у пацієнтів після інфаркту міокарда з високим ризиком.*

Таблиця 3. **Особливості нових препаратів для лікування СН [3]**

	Сакубітрил/валсартан	Дапагліфлозин, емпагліфлозин
Показання	СН із ФВЛШ ≤40%; класи II-IV за NYHA; доказова терапія замість ІАПФ/БРА	СН із ФВЛШ ≤40%; класи II-IV за NYHA; додаткова доказова терапія СН
Протипоказання	До 36 год від останнього застосування ІАПФ; ангіоневротичний набряк в анамнезі з/без ІАПФ/БРА; гіперчутливість до ІАПФ/БРА; вагітність; лактація (немає даних); тяжке ураження печінки (клас С за Child-Pugh); супутнє застосування аліскірену у хворих на діабет	Не затверджені для пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу через високий ризик діабетичного кетоацидозу; відома гіперчутливість до препарату; лактація (немає даних); діаліз
Застереження	Стеноз ниркової артерії; систолічний артеріальний тиск <100 мм рт. ст.; гіповолемія; ураження нирок/печінки: рШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м² / клас А за Child-Pugh не потребують змін стартової дози; рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² / клас В за Child-Pugh – 24/26 мг 2 р/день; подвоювати кожні 2-4 тиж до 97/103 мг 2 р/день, якщо толерує	рШКФ <20 мл/хв/1,73 м² для емпагліфлозину, <30 мл/хв/1,73 м² для дапагліфлозину; вагітність; ризик грибкової генітальної інфекції; може спричинити гіповолемію: розглянути зменшення дози діуретика; кетоацидоз у хворих на діабет: відмінити перед плановим хірургічним втручанням; перевірити на кетоацидоз усі випадки метаболічного ацидозу (незалежно від глікемії); гостре ушкодження / дисфункція нирок: тимчасово зменшити дозу при обмеженні питного режиму, гіповолемії; уросепсис, пієлонефрит: виявлення та швидке лікування інфекції; некротизуючий фасциїт промежини – ускладнення, небезпечне для життя, зрідка з'являлося в чоловіків і жінок; прояви: гарячка, слабкість, біль, набряк, почервоніння геніталій, промежини

Таблиця 4. **Початкові дози сакубітрилу/валсартану для специфічних популяцій**

Доза	Популяція
41/51 мг 2 р/добу	Великі дози ІАПФ/БРА (еналаприл >10 мг/добу, валсартан >160 мг/добу чи терапевтично еквівалентні дози інших цих класів)
24/26 мг 2 р/добу	Призначення *de novo*: • низькі чи середні дози ІАПФ/БРА: еналаприл ≤10 мг/добу / валсартан >160 мг/добу чи терапевтично еквівалентні дози інших ІАПФ/БРА. Пацієнти, які не отримували ІАПФ/БРА: • тяжке ураження нирок* (рШКФ <30/хв/1,73 м²); • помірне ураження печінки (клас В за Child-Pugh); • вік ≥75 років

*Примітки: * ця популяція вивчалася в дослідженні PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in HF); рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації.*

Що нового в останніх настановах із лікування хронічної серцевої недостатності?

Продовження. Початок на стор. 47.

Таблиця 5. **Особливості застосування івабрадину**

Показання	Протипоказання	Застереження
1. СН зі зниженою ФВЛШ (≤35%) 2. На максимально переносимій дозі ББ 3. Синусовий ритм із частотою ≥70/хв у спокої 4. Клас II-III за NYHA	1. СН зі збереженою ФВЛШ 2. Стенокардія з нормальною ФВЛШ 3. Гіперчутливість 4. Тяжке ураження печінки (Child-Pugh клас C) 5. Гостра декомпенсація СН 6. Артеріальний тиск <90/50 мм рт. ст. 7. Синдром слабкості синусового вузла / синоатріальна чи атріовентрикулярна блокада 2-3 ступеня без кардіостимулятора 8. Брадикардія <60/хв 9. Персистуюча фібриляція / тріпотіння передсердь 10. Залежність передсердного водія ритму	1. Ураження синусового вузла 2. Порушення провідності серця 3. Подовження інтервалу QT

активації симпатичної нервової системи, позитивний вплив на ремоделювання серця, зниження ЧСС, антиішемічний, антиаритмічний ефекти. Останній вплив має принципове значення, оскільки аритмії тісно пов'язані з ризиком раптової серцевої смерті – найчастішої причини летальності серед пацієнтів із СН II-IV класів за NYHA, що приблизно в 3-5 разів перевищує відповідний ризик у загальній популяції [5]. Обидві оновлені рекомендації вказують на можливість застосування лише трьох ББ, які мають доказовість: карведилолу, метопрололу сукцинату з пролонгованим вивільненням і бісопрололу [3, 4].

В оновлених рекомендаціях зазначено щодо потреби призначення ББ одразу після встановлення діагнозу СН (навіть під час госпіталізації за умови, що пацієнт є гемодинамічно стабільним). Клініцисти не повинні чекати виписки з лікарні, щоб розпочати лікування ББ у стабілізованих хворих. Пацієнти із симптомами IV класу за NYHA перед початком терапії ББ повинні бути стабілізовані (докази високої якості). Призначення ББ рекомендовано всім хворим із ФВЛШ <40% і перенесеним інфарктом міокарда (докази середньої якості) [4]. Наголошується потреба тривалої (пожиттєвої) терапії ББ за відсутності протипоказань [4].

Сформульовано також практичні поради щодо використання ББ за СН: упродовж 6-12 міс після початку терапії об'єктивне поліпшення функції серця не завжди очевидне. Проте відсутність відновлення ФВЛШ не є виправданням для припинення лікування. Лікарі загальної практики можуть безпечно починати та титрувати ББ пацієнтам із симптомами I-II класів за NYHA в амбулаторних умовах, тоді як симптоми III-IV класів за NYHA потребують ініціації терапії спеціалістом із досвідом лікування СН (краще в умовах стаціонару). Розпочинати терапію потрібно з низьких доз із повільним титруванням – подвоєння кожні 2-4 тиж (залежно від переносимості). На початку терапії та впродовж титрування можлива транзиторна затримка рідини, що може потребувати перегляду дозування діуретиків. Ретельний моніторинг клінічного стану впродовж цього періоду дозволяє досягнути цільових доз у більшості пацієнтів. У випадках атріовентрикулярної (АВ) блокади насамперед слід розглянути можливість зменшення доз або відміни інших засобів, які блокують проведення в АВ-вузлі, а не ББ [4].

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Ольга Королюк***

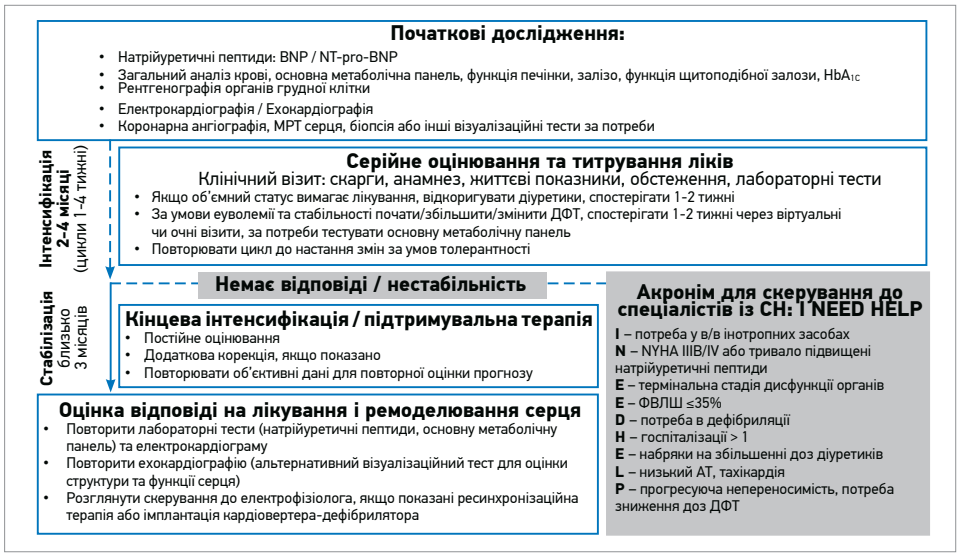


Рис. 1. Тактика ведення пацієнта після встановлення діагнозу СН зі зниженою ФВЛШ [3]

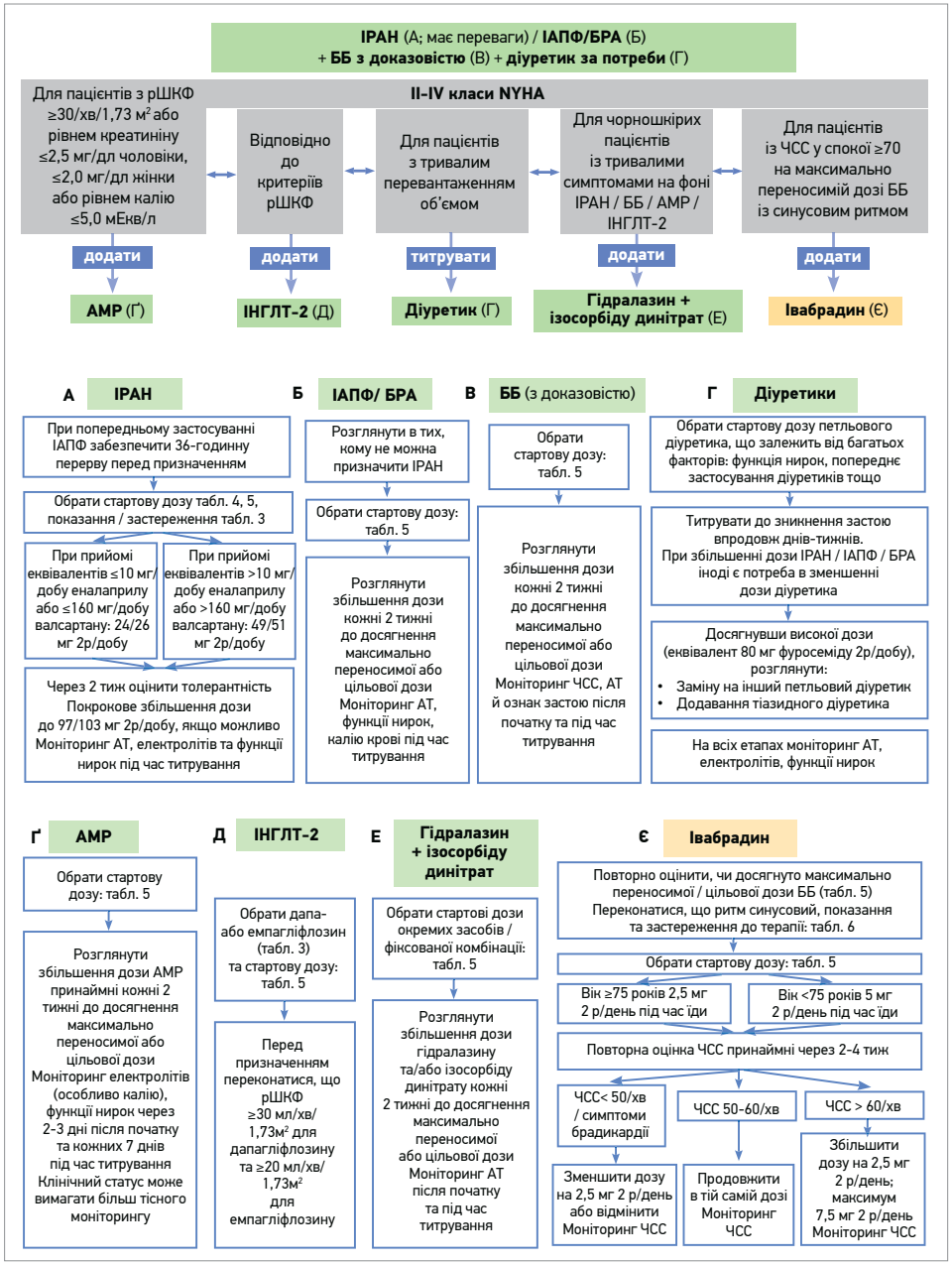


Рис. 2. Алгоритм лікування та ДФТ СН зі зниженою ФВЛШ

Примітка: АТ – артеріальний тиск.

Можливості локальної терапії остеоартриту та болю в нижній частині спини

Локальна, або топічна, терапія в ревматології поділяється на неінвазивну (застосування препаратів місцевої дії у вигляді мазей, гелів, пластирів, аплікацій, компресів) й інвазивну (введення лікарського засобу, що супроводжується пошкодженням шкірного покриву, безпосередньо в патологічний осередок, як-от навколосуглобові м'які тканини, порожнину суглоба). Провідне місце серед засобів, які застосовуються місцево, посідають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

І.Ю. Головач

Коли при остеоартриті (ОА) й больових синдромах, пов'язаних із патологічними процесами в нижній частині спини, слід обмежитися використанням НПЗП із місцевою дією? А в яких ситуаціях їх доцільно призначити як доповнення, щоби зменшити ризик появи побічних ефектів? Роздумами на тему поділилася **керівник Центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Юріївна Головач** у рамках ІІ Міжнародного конгресу «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини» (23-24 березня).

Місцева терапія ОА: що кажуть світові настанови?

Вперше місцева терапія посіла вагоме місце в рекомендаціях із лікування ОА у 2003 році: Європейська протиревматична ліга (EULAR) запропонувала розмежувати терапевтичні підходи на локальне й системне лікування.

У сучасних рекомендаціях із менеджменту ОА запропоновано призначати топічні НПЗП як препарати першої лінії (Osteoarthritis Research Society International – OARSI, 2019; Bannuru R.R. et al.). Топічні НПЗП наполегливо рекомендуються для застосування в пацієнтів з ОА колінного суглоба без супутніх захворювань (рівень доказів 1А). Спостереження за участю великої кількості пацієнтів показали помірні переваги протягом 12 тиж. Побічні ефекти на тлі прийому топічних НПЗП були мінімальними й легкими. Найчастіше траплялися місцеві шкірні реакції, котрі мали незначну вираженість і швидко минали. Топічні НПЗП наполегливо рекомендуються для застосування в пацієнтів з ОА колінного суглоба із супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або кардіоваскулярною патологією, а також у пацієнтів з астенією з тих самих причин, які описані вище.

У рекомендаціях NICE (2019) пропонується розглянути призначення топічних НПЗП додатково до основних методів лікування для осіб з ОА колінного суглоба чи суглобів кисті. Рекомендується віддавати перевагу топічним НПЗП та/або парацетамолу замість пероральних НПЗП, у т. ч. інгібіторів циклооксигенази-2, й опіоїдів.

У документі ARS (American College of Rheumatology / Arthritis Foundation, Kolasinski S.L. et al., 2019) топічні НПЗП наполегливо рекомендуються для застосування в пацієнтів з ОА колінного суглоба, умовно – для осіб з ОА кисті. Відповідно до принципу віддання переваги засобам із найменшим системним впливом, експерти радять розглядати топічну терапію НПЗП до призначення системних НПЗП.

Такої самої думки дотримуються й експерти ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2019; Bruyere O. et al.), вважаючи доцільною тактику, коли при ОА колінного суглоба застосування НПЗП місцево передує вживанню НПЗП системної дії.

Рекомендації NICE (2020) стосовно фармакологічного лікування гострого та хронічного болю в спині пропонують розглянути при болю в поперековому відділі хребта можливість прийому пероральних НПЗП, враховуючи профіль гастроінтестинальної, печінкової, ниркової та кардіотоксичності, персональні фактори ризику, включаючи вік. Така терапія потребує клінічної оцінки, постійного моніторингу факторів ризику, застосування гастропротекторних засобів. Пероральну терапію НПЗП при болю в поперековому відділі призначають у мінімальній ефективній дозі найкоротшими курсами. «Топічні засоби оптимальні для пацієнтів із болем у поперековому відділі спини, ускладненим захворюванням нирок, для пацієнтів похилого віку й осіб, які мають множинну супутню патологію (наприклад, виразкову хворобу й кардіоваскулярні порушення, що вважаються відносними протипоказаннями до використання пероральних НПЗП). Топічні НПЗП можуть вважатися безпечною альтернативою для пацієнтів із гострим болем у спині, яким пероральні НПЗП протипоказані», – резюмують науковці.

> **Вагомі обґрунтування застосування локальної терапії в ревматології отримані для ОА та гострого/хронічного болю в спині.**

Автори Консенсусу з використання топічних аналгетиків при скелетно-м'язовому болю (2014) стверджують, що:

- серед різних топічних препаратів, рекомендованих для лікування скелетно-м'язового болю, НПЗП характеризуються унікальним механізмом знеболення;
- топічні НПЗП є високоефективними й мають розглядатись як перша лінія терапії при легкому та помірному болю, що асоційований із скелетно-м'язовими порушеннями;
- аналгетична ефективність топічних НПЗП зіставна з такою пероральних форм, але топічні форми мають переваги в лікуванні гострого болю й загостренні хронічного больового синдрому;
- місцеві засоби у формі гелю краще всмоктуються та є прийнятнішими для пацієнтів;
- частота побічних ефектів у разі застосування топічних НПЗП нижча, ніж при використанні пероральної терапії НПЗП.

Переваги та недоліки місцевої НПЗП-терапії

Ключовою перевагою локальної терапії є можливість безпосередньо впливати на вогнище ураження – орган-мішень (у цьому випадку – суглоб). При місцевому застосуванні досягається оптимальна терапевтична концентрація препарату в ураженому органі, що знижує потребу в засобах системної дії та зменшує ймовірність розвитку токсичних реакцій.

Клінічний ефект місцевої терапії забезпечують:

- адекватна концентрація діючої речовини;
- оптимальна доза (на великі суглоби – від 5 до 10 см гелевої/мазевої основи, на середні – 3-5 см, на дрібні – 1-2 см);
- достатня кратність аплікацій згідно з інструкцією (2-4 рази на день);
- дотримання рекомендованої тривалості застосування (максимальний ефект настає протягом 2 тиж).

Серед переваг місцевої НПЗП-терапії слід виокремити відносну простоту й безпечність застосування; кращу переносимість (особливо з боку ШКТ); високу концентрацію активної речовини в місці нанесення; можливість поєднання в одному засобі компонентів із різним механізмом дії; пролонгований ефект.

Говорячи про лікарські форми топічних НПЗП, спікерка зауважила, що недоліками, котрі обмежують використання мазевих форм, є такі: погане вивільнення діючих речовин, що характерно для мазей на основі вазеліну, виражений «парниковий» ефект – для мазей на гідрофобній основі, практичні незручності (масні плями на одязі тощо).

Гелі мають гідрофільну основу, що сприяє охолодженню ураженої ділянки, зволоженню шкіри; вони швидко всмоктуються й висихають; можуть застосовуватися на ніч; у разі потрапляння на шкіру й одяг легко змиваються водою, не залишаючи слідів. Однак не позбавлені вони й «слабких ланок»: гелі являють собою нестабільну лікарську форму, при зберіганні розшаровуються; дифузія діючої речовини в тканини відбувається повільніше порівняно з такою при використанні мазей; для них характерний системний вплив, що може асоціюватися з підвищенням ризику побічних ефектів.

Плюс розтирань у тому, що за рахунок місцевої подразнювальної дії спирту судини шкіри розширюються, кровообіг посилюється. Системна дія розтирань мінімальна. Проте через уміст спирту розтирання підсушують шкіру, спричиняють її лущення.

Топічні НПЗП: доказова база й важливі практичні нюанси

Фахівці Оксфордського університету (Moore et al., 1998) підтвердили: місцеві НПЗП ефективні при лікуванні захворювань, які супроводжуються гострим і хронічним болем (метааналіз базувався на результатах 86 звітів, кількість проаналізованих історій хвороб – 10 160).

Дослідження S. Derry та співавт. (2012), присвячене вивченню ефективності місцевих НПЗП у разі скелетно-м'язового болю в дорослих, показало, що відмінність у показниках ефективності системної терапії й місцевого лікування відсутня. Частота гастроінтестинальних побічних ефектів на тлі прийому топічних НПЗП виявилася зіставною з плацебо. Такі висновки науковці зробили, проаналізувавши 32 спостереження, котрі охопили майже 7700 пацієнтів.

Правила застосування топічних засобів

- Мазі та гелі, що містять НПЗП, слід наносити тільки на непошкоджені ділянки шкіри, уникаючи потрапляння на ранові поверхні.
- Мазі та гелі, що містять НПЗП, не варто використовувати під повітронепроникні пов'язки.
- Слід уникати потрапляння таких засобів на слизові оболонки.
- При застосуванні мазей і гелів, які містять НПЗП, можливе виникнення явищ контактного дерматиту – свербіння, гіперемії, набряклості шкіри, папул, лущення, везикул; у такому разі використання засобу потрібно негайно припинити.
- Щоб уникнути опіків, не слід поєднувати мазі, гелі та креми, що мають зігрівальну дію, з використанням грілок, повітронепроникних пов'язок й еластичних бинтів.
- При застосуванні мазей і гелів, які містять НПЗП, на великих ділянках і за тривалої терапії можлива поява побічних ефектів, характерних для пероральних НПЗП.
- При використанні мазей і гелів, які містять НПЗП, ймовірна фотосенсибілізація.
- Симптомами передозування НПЗП у вигляді мазей і гелів є неприємні відчуття в епігастрії, нудота, головний біль, запаморочення (частіше з'являються в разі прийому НПЗП на основі саліцилатів).
- У разі гіперчутливості та/або симптомів передозування – негайно змити засіб.
- При виборі засобу для місцевої терапії НПЗП слід оцінювати співвідношення «користь/ризик».

«При використанні топічних НПЗП перевіряйте чутливість до препарату, нанісши невелику кількість мазі/гелю на обмежену ділянку шкіри. Наносьте засіб без зусиль за допомогою аплікатора в зону ураження, використовуйте (за наявності) спеціальні лінійки для дозування препаратів. Із засобами, що чинять місцеву подразнювальну дію, краще працювати в рукавичках, а після процедури – мити руки з милом», – зауважила Ірина Юріївна.

Який топічний НПЗП найефективніший і чому?

Відповідно до метааналізу, проведеного L. Mason і співавт. (2004), кетопрофен виявився достовірно кращим порівняно з іншими досліджуваними топічними НПЗП за показником NNT.

NNT – number needed to treat – відображає кількість пацієнтів, які необхідно пролікувати, щоб досягнути ефективного результату. Ідеальне значення NNT – 1; що воно вище, то менш результативним є лікування. NNT становив 2,6 для кетопрофену, 4,1 – для ібупрофену, 4,7 – для піроксикаму, 10 – для індометацину. У роботі S. Derry та співавт. NNT для диклофенаку становив 5. Отже, знеболювальна ефективність топічного кетопрофену на 58% краща порівняно з ібупрофеном, на 80% перевищує таку піроксикаму та на 92% – ефективність диклофенаку.

На українському ринку представлений кетопрофен 2,5% у формі гелю (Фастум® гель, виробник «А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.») у тубах 30, 50 і 100 г, який забезпечує можливість місцевого лікування уражень суглобів, сухожиль, зв'язок і м'язів, що супроводжуються больовим синдромом. Застосовується 1-3 рази на добу, тривалість курсу визначається індивідуально. Протипоказаний за наявності реакцій фотосенсибілізації в анамнезі, при гіперчутливості, висипаннях і відкритих пошкодженнях шкіри. Не поєднується з герметичною пов'язкою.

Кетопрофен (Фастум® гель) проникає крізь шкіру майже в 6 разів швидше, а його дифузія на 275% вища, ніж у диклофенаку натрію.

Для топічних препаратів важлива не тільки активність діючої речовини, а й її здатність проникати в осередок запалення. За даними T. Komatsu та T. Sakurada (2012), топічний кетопрофен був найперспективнішим порівняно з 4 пластирами та 5 гелевими формами НПЗП, що вивчалися в дослідженні. Кетопрофен продемонстрував краще трансдермальне проникнення, найвищу протизапальну та знеболювальну активність.

Кетопрофен накопичується переважно у вогнищі запалення. Його концентрація в плазмі в 71-258 разів нижча, ніж у тканинах суглоба (для порівняння: внутрішньосуглобова жирова тканина – 4,70 мкг/мл, суглобова сумка – 2,35 мкг/мл, синовіальна рідина –1,31 мкг/мл, плазма крові – 0,0182 мкг/мл; Ballerini R., Casini A. et al., 1986). Частота системних побічних ефектів і місцевих реакцій на тлі застосування кетопрофену не відрізнялася від такої при застосуванні плацебо.

Кетопрофен не впливав на синтез протеогліканів навіть у патологічно зміненому суглобовому хрящі (наприклад, у пацієнтів з ОА). В осіб молодого віку в концентрації 10^{-4} ммоль/л кетопрофен може стимулювати синтез хрящового матриксу (Wilbrink B. et al., 1991).

Серед основних вимог до топічних НПЗП – висока знеболювальна та протизапальна активність, нейтральний або протекторний вплив на хрящову тканину, хороше проникнення в осередок ураження, мінімальне потрапляння в системний кровоток, зручні для пацієнта кратність застосування й органолептичні властивості препарату. «Я рекомендую застосовувати в практиці кетопрофен, який відповідає всім переліченим критеріям, а саме препарат Фастум® гель. Про терапевтичний потенціал, хорошу переносимість і відчутну знеболювальну активність препарату свідчить його переконлива доказова база. А завдяки зручності застосування (безбарвний гель не залишає слідів на одязі та шкірі, має приємний запах лаванди) підвищується прихильність пацієнтів до лікування», – резюмувала І.Ю. Головач.

За словами спікерки, топічні НПЗП можуть рекомендуватись як альтернатива засобам із системним впливом при лікуванні ОА колінного суглоба, патології навколосуглобових м'яких тканин травматичної та запальної етіології, болю в нижній частині спини. Обов'язкова умова для досягнення хорошого результату – застосовувати топічні НПЗП регулярно, безперервно та тривало до повного усунення ознак запалення. Місцеві НПЗП можна призначати як засіб вибору в пацієнтів із факторами ризику гастропатій і кардіоваскулярних порушень; як монотерапію – в разі обмежених запальних процесів травматичної й ревматичної етіології; як компонент комплексного лікування при хронічних системних захворюваннях опорно-рухового апарату.

У 2020 році з'явилися рекомендації EUSEM (Hachimi-Idrissi S. et al.), де стосовно локальної терапії гострого болю вказано, що топічні НПЗП успішно застосовуються для полегшення гострого болю, спричиненого ушкодженням м'яких тканин і розтягненням зв'язок гомілковостопного суглоба. За ефективністю вони часто не поступаються пероральним НПЗП. Хоча з огляду на мінімальний системний вплив спектр використання топічних НПЗП обмежується процесами поверхневої локалізації, така терапія асоціюється з нижчим ризиком системних побічних ефектів, особливо з боку ШКТ.

Підготувала ***Олександра Марченко***

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат

Працює на результат

- Надійний контроль АТ[1]
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС[1, 3]
- Конкор® Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН[2]
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН[1, 2, 4]

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

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

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор® Кор), 5 або 10 (Конкор®) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β1-адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастоли. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/ Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

UA-CONC-PUB-012021-034

UA-CONCO-00003

CCDS version 12.0 від 27.01.2020; SmPC від 06.11.2020

MERCK

acino

Швейцарські стандарти якості

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

Бета-блокатори в нових настановах із лікування хронічної серцевої недостатності

Серцева недостатність (СН) залишається однією з основних причин захворюваності, інвалідизації та смертності. Не дарма до покращення ефективності лікування СН прикута увага медичної спільноти загалом і провідних асоціацій із вивчення серцевих захворювання зокрема. Традиційно препаратами першої лінії терапії СН є бета-адреноблокатори (ББ) в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА). Утім, підходи до початку їх призначення, дозування та титрації, вибору на користь тих чи інших представників у межах класу з надходженням оновлених результатів клінічних досліджень безперервно змінюються. На початку 2021 року було опубліковано оновлені рекомендації Американської колегії кардіологів із лікування СН. Розглянемо детальніше, яку роль відіграють ББ у лікуванні СН згідно з положеннями цих настанов, а також результати останніх вагомих клінічні досліджень.

Значення ББ у лікуванні СН

ББ є препаратами першого вибору доказової терапії СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), яка показана всім категоріям пацієнтів за відсутності протипоказань для зменшення захворюваності та смертності [3, 4]. Крім збільшення тривалості життя та зниження ризику повторних госпіталізацій, тривала терапія ББ забезпечує клінічне покращення: підвищує толерантність до фізичного навантаження, зменшує дилатацію камер серця та підвищує ФВЛШ. Механізми впливу ББ багатогранні та включають пригнічення активації симпатичної нервової системи, позитивний вплив на ремоделювання серця, зниження ЧСС, антиішемічний та антиаритмічний ефекти. Останній вплив має принципове значення, оскільки аритмії тісно пов'язані з ризиком раптової серцевої смерті – найчастішої причини летальності серед пацієнтів із СН II-IV класів за NYHA, що приблизно в 3-5 разів перевищує відповідний ризик у загальній популяції [5]. Оновлені рекомендації Американської колегії кардіологів і Канадського кардіоваскулярного товариства вказують на можливість застосування лише трьох ББ, які мають доказовість: карведилолу, метопрололу сукцинату з пролонгованим вивільненням і бісопрололу [3, 4].

Клінічні випробування (табл.) однозначно підтвердили їхню здатність покращувати прогноз і симптоми СН у пацієнтів зі зниженою ФВЛШ II-V класів за NYHA [6-9]. У метааналізі, який включав понад 10 тис. пацієнтів, уже впродовж першого року терапія ББ запобігала 3,8 летального випадку на 100 пацієнтів і знижувала госпіталізацію в 4 пацієнтів зі 100 пролікованих [10].

У випадках госпіталізації через декомпенсацію СН призначення ББ стабілізованим пацієнтам перед випискою асоціювалося з поліпшенням короткочасних і середньострокових результатів без явищ непереносимості чи збільшення тривалості госпіталізації [11, 12]. Відсутність відновлення терапії ББ перед випискою пов'язана з вищими показниками смертності та потреби в повторних госпіталізаціях серед хворих на СН зі зниженою ФВЛШ, які попередньо отримували ББ і потребували стаціонарного лікування через гостру декомпенсацію СН [13-16]. Метааналіз 5 спостережних та 1 рандомізованого дослідження підтвердив цей зв'язок. Відміна ББ за умови госпіталізації щодо СН збільшувала ризик внутрішньолікарняної смерті (відносний ризик (ВР) 3,72; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,51-9,14), смерті через 60-180 днів (ВР 1,78; 95% ДІ 1,13-2,79) та комбінованої точки, яка включала короткочасну госпіталізацію чи смерть (ВР 1,84; 95% ДІ 1,08-3,1) [17].

В оновлених рекомендаціях зазначено щодо потреби призначення ББ одразу після встановлення діагнозу СН (навіть під час госпіталізації за умови, що пацієнт є гемодинамічно стабільним). Клініцисти не повинні чекати виписки з лікарні, щоб розпочати лікування ББ у стабілізованих хворих. Пацієнти із симптомами IV класу за NYHA перед початком терапії ББ повинні бути стабілізовані (докази високої якості). Призначення ББ рекомендовано всім хворим із ФВЛШ <40% і перенесеним інфарктом міокарда (докази середньої якості) [4]. Наголошується потреба тривалої (пожиттєвої) терапії ББ за відсутності протипоказань [4].

Сформульовано також практичні поради щодо використання ББ у разі СН: упродовж 6-12 міс після початку терапії об'єктивне поліпшення функції серця не завжди очевидне. Проте відсутність відновлення ФВЛШ не є виправданням для припинення лікування. Лікарі загальної практики можуть безпечно починати та титрувати ББ пацієнтам із симптомами класів I-II за NYHA в амбулаторних умовах, тоді як симптоми III-IV класів за NYHA потребують ініціації терапії спеціалістом із досвідом лікування СН (краще в умовах стаціонару). Розпочинати терапію потрібно з низьких доз із повільним титруванням – подвоєння кожні 2-4 тиж (залежно від переносимості). На початку терапії та впродовж титрування можлива транзиторна затримка рідини, що може потребувати перегляду дозування діуретиків. Ретельний моніторинг клінічного стану впродовж цього періоду дозволяє досягнути цільових доз у більшості пацієнтів. У випадках атріовентрикулярної (АВ) блокади насамперед слід розглянути можливість зменшення доз або відміни інших засобів, які блокують проведення в АВ-вузлі, а не ББ [4].

Як обрати потрібний ББ?

Зважаючи на неоднорідність цього фармакологічного класу, властивості різних його представників дещо відрізняються. Неселективність карведилолу зі впливом на α-рецептори зумовлює його судинорозширювальну здатність, що може мати переваги при супутній артеріальній гіпертензії. Карведилол рекомендується призначати пацієнтам із супутньою брадикардією. Бісопролол є препаратом першої лінії для тривалого контролю серцевого ритму в пацієнтів із різними видами аритмій, включаючи синусову тахікардію, фібриляцію передсердь і шлуночкові аритмії [20, 21]. Бісопролол також має переваги після гострого інфаркту міокарда: обмежує ділянку некрозу, знижує ризик шлуночкових аритмій, покращує віддалені результати, запобігаючи СН і ремоделюванню шлуночків [22-24].

Переваги селективних ББ були переконливо продемонстровані в дослідженні CIBIS II, у якому брали участь пацієнти з III-IV ФК і стабільною ХСН із ФВЛШ ≤35%, які отримували діуретики й ІАПФ. У цьому дослідженні бісопролол (Конкор®) титрували до максимально переносимої дози. Цільова доза препарату становила 10 мг/добу, її досягли 43% хворих. Випробування було заплановано на 2 роки, але припинено раніше (через 1,3 року після другого проміжного аналізу), оскільки смертність від усіх причин у групі бісопрололу була значно нижчою, ніж у групі плацебо. Дослідження також довело хорошу переносимість бісопрололу.

Загалом у випробуванні CIBIS II у пацієнтів, які отримували бісопролол, виявлено статистично значимі:

- зниження смертності від усіх причин на 34% (незалежно від етіології) (p<0,0001);
- зниження ризику раптової смерті на 44% (p=0,0011);
- зниження госпіталізації з усіх причин на 20% (p=0,0006);
- зниження госпіталізації у зв'язку з прогресуванням СН на 36% (p<0,0001).

Особи з термінальною стадією захворювання нирок, які перебувають на діалізі, мають високий ризик смерті від серцево-судинних ускладнень, тому потребують проведення відповідних профілактичних заходів. Найчастіше з цією метою призначають ББ, але переваги тих чи інших представників ББ у цієї категорії пацієнтів вивчені недостатньо.

Цікавими є нещодавно опубліковані результати масштабного дослідження Ping-Hsun Wu та співавт. (2021), під час якого проводили пряме порівняння карведилолу та бісопрололу впродовж 2 років винятково серед пацієнтів на гемодіалізі. У дослідженні вивчили результати ініціації лікування ББ понад 36 тис. пацієнтів, які перебували на діалізі. З цієї когорти відокремили пацієнтів, які отримували бісопролол (n=9305) або карведилол (n=11 171). За період спостереження в зазначених групах було зафіксовано 1555 і 5167 смертей відповідно. Динаміка розбіжності показників смертності та серйозних серцево-судинних подій між групами представлена на рисунку.

Пацієнти, які розпочали лікування бісопрололом, мали нижчий ризик смерті від усіх причин (ВР 0,6; 95% ДІ 0,60-0,73) порівняно з учасниками, які застосовували карведилол. При цьому лікування бісопрололом також асоціювалося з нижчим ризиком кардіоваскулярної смерті (ВР 0,85; 95% ДІ 0,80-0,91), що був головним чином пов'язаний із меншим ризиком СН (ВР 0,83; 95% ДІ 0,77-0,91), ішемічного інсульту (ВР 0,84; 95% ДІ 0,72-0,97) [25].

Фармакокінетичні характеристики забезпечують додаткові переваги бісопрололу. По-перше, через особливості метаболізму та подвійний шлях елімінації він менше взаємодіє з іншими лікарськими засобами та не потребує корекції дози при порушеннях функції нирок або печінки, а отже, гарантує безпеку пацієнтів із супутніми ураженнями елімінаційних органів та осіб похилого віку [32]. По-друге, практично повна (незалежна від прийому їжі) абсорбція зі шлунково-кишкового тракту та тривалий період напіввиведення дозволяють приймати препарат перорально 1 р/добу, що суттєво покращує прихильність до лікування [3, 4].

На вітчизняному ринку бісопролол представлений оригінальним препаратом Конкор® від компанії Acino (Швейцарія) у формі таблеток, які містять 5 або 10 мг бісопрололу, та Конкор Кор із 2,5 мг бісопрололу спеціально для лікування хронічної СН і зручності титрування. До слова, саме цей препарат використовували в дослідженнях CIBIS. Відповідно, левову частку доказовості бісопрололу за СН забезпечив Конкор®.

Отже, на ранніх стадіях СН основною причиною смерті є раптова серцева смерть, оскільки артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, перенесений інфаркт міокарда й аритмії домінують у структурі етіологічних факторів. Згодом погіршується якість життя, а смертність дедалі частіше зумовлена декомпенсацією й іншими ускладненнями. Близько половини пацієнтів помирають у проміжку від 3 до 5 років після встановлення діагнозу СН [33]. Саме тому негайне комплексне доказове лікування має вирішальне значення для продовження якості та тривалості життя таких пацієнтів. Із когорти «старих і перевірених бійців» ББ надалі залишаються на першій лінії в боротьбі з СН.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Ольга Королюк***

UA-CONC-PUB-052021-047
UA-CONCO-00005

Таблиця. **Вплив ББ на клінічні результати та прогноз пацієнтів із СН**

	Дослідження	Опис	Результати vs плацебо
Карведилол	USCP, 1996	1094 пацієнти II-IV класів за NYHA, ФВЛШ <35%, середня тривалість (СТ) – 6 міс	Зменшення частоти госпіталізації щодо СН на 27%, ризику госпіталізації та смерті – на 38%, смертності – на 65%, раптової смерті – на 56%
	COPERNICUS, 2001	2289 пацієнтів IV класу за NYHA, ФВЛШ <25%, СТ – 21 міс	Зниження смертності на 35%
Метопрололу сукцинат CR/XL	MERIT-HF, 1999	3991 пацієнт II-IV класів за NYHA, ФВЛШ ≤40%, СТ – 21 міс	Зниження смертності на 38%, раптової смерті – на 41%
Бісопролол	CIBIS-I, 1994	641 пацієнт III-IV класів за NYHA, ФВЛШ <40%, СТ – 23 міс	Покращення класу за NYHA, зниження частоти госпіталізації через декомпенсацію СН на 34%, зниження смертності – на 20%
	CIBIS-II, 1999	2647 пацієнтів III-IV класів за NYHA, ФВЛШ ≤35%, СТ – 1,3 року	Зниження смертності на 34%, раптової смерті – на 42%, потреби в госпіталізації через СН – на 32%

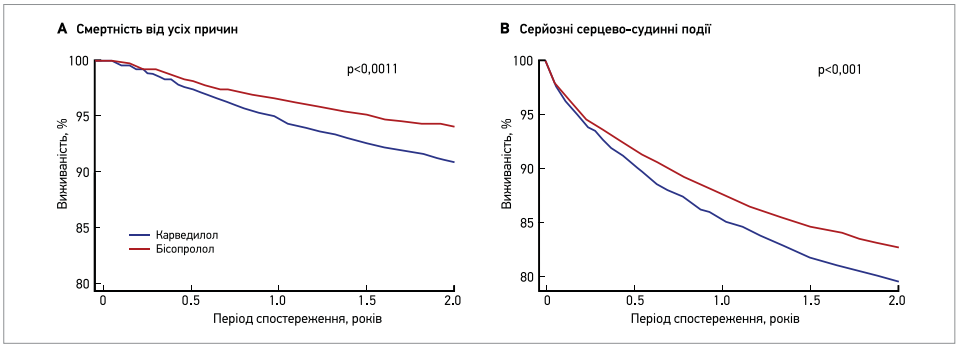


Рис. Крива Каплана-Маєра випадків смерті від усіх причин і серйозних серцево-судинних подій у групах бісопрололу та карведилолу

XXIII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України:

акцент на цитопротекцію та лікування гепатобіліарної дисфункції

Із 8 по 23 квітня у форматі онлайн тривала наймасштабніша гастроентерологічна конференція України – XXIII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідні стани в гастроентерології, мультидисциплінарний підхід. Академія здорового харчування». Різнопланова наукова програма заходу дала змогу кожному учаснику отримати відповіді на запитання та збагатити арсенал знань новітніми поглядами на діагностику, лікування та профілактику хвороб травної системи.

Проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету, доктор медичних наук Ігор Миколайович Скрипник привернув увагу слухачів до цитопротекторної терапії в сучасній гастроентерології.

Цитопротекція – здатність ендогенних речовин (простагландинів, глутатіону, оксиду азоту тощо) чи лікарських засобів попереджати ушкодження клітин, зумовлені шкідливими чинниками або отруйними речовинами. Цей термін уперше запровадив у 1979 р. A. Robert, чия наукова діяльність була присвячена вивченню здатності простагландинів запобігати ураженням слизової оболонки (СО) шлунка, спричиненим некротизуючими факторами.

Різним рівням травної системи притаманні власні системи захисту. Так, СО стравоходу має три рівні цитопротекції: передепітеліальний (шар слизу з вираженою буферною активністю, гідрокарбонати слини, муцин), епітеліальний (епітеліальні клітини та щільні міжклітинні контакти на основі білків адгезії), післяепітеліальний (нейтралізація іонів водню гідрокарбонатами, що надходять із кровоносного русла). При гастроезофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ) ці рівні порушуються, зокрема спостерігається розширення міжклітинних просторів у багатошаровому епітелії СО стравоходу та, за даними експериментів *in vitro*, знижується експресія основного білка адгезії клаудину-4.

Динаміка гастроентерологічної захворюваності за останні три декади демонструє, що частота виразок шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) знизилася; натомість поширеність рефлюкс-езофагітів стабільно зростає, що зумовлює важливість пошуку нових підходів до ведення пацієнтів із цими станами. За даними багатоваріантного логістичного регресійного аналізу, інфікованість *Helicobacter pylori* прямо асоціюється з поширеністю виразок шлунка та ДПК і зворотно – з поширеністю рефлюкс-езофагітів.

У патогенезі виразкової хвороби вирішальне значення має дисбаланс між факторами агресії та факторами захисту. Факторами агресії є соляна кислота, пепсин, порушення моторно-евакуаторної функції шлунка, дуоденогастральний рефлюкс, а факторами захисту – утворення слизу, секреція бікарбонатів, належний кровоток, регенерація епітелію, вплив простагландинів та імунний захист. Дефект СО з'являється тоді, коли фактори агресії переважають над факторами захисту. Саме тому для повноцінного захисту шлунково-кишкового тракту (ШКТ) необхідно відновлювати цілісність СО. Основна увага практичних лікарів при лікуванні виразок зосереджена на ерадикації гелікобактера, проте лише ерадикаційної терапії недостатньо для загоєння виразок шлунка та відновлення СО. Антибіотикотерапія усуває *H. pylori* та знижує вираженість запалення, але для повної регенерації СО шлунка необхідно призначити цитопротекторну терапію.

Аналогічну тенденцію можна простежити й щодо ГЕРХ. Сучасні можливості лікування цієї хвороби включають інгібітори протонної помпи (ІПП), H_2-гістаміноблокатори, прокінетики й антациди, проте жодна з цих груп препаратів безпосередньо не впливає на захисні механізми СО стравоходу, хоча саме імунологічна та запальна відповіді СО є ключовим фактором розвитку ГЕРХ (Farre R., 2013).

Підсилити захист СО стравоходу, шлунка та кишечнику можна за допомогою оцінки цілісності СО *in vivo* та застосування протекторних медикаментів, зокрема ребаміпіду (Елкоцин® таблетки виробництва АТ «Київмедпрепарат», Корпорація «Артеріум»). Елкоцин® відновлює захисний слизовий бар'єр за рахунок таких механізмів: збільшує кількість поверхневого шлункового слизу, підвищує вміст простагландинів E2 та I2 в шлунковому соку, стимулює регенерацію СО та захищає її від впливу зовнішніх факторів, має протизапальний і цитопротекторний ефекти, покращує кровообіг у СО й активує проліферацію клітин.

До випробування STARS було залучено 453 пацієнтів із хронічним ерозивним гастритом, підтвердженим фіброезофагогастродуоденоскопією. Учасники основної групи приймали ребаміпід (100 мг/добу протягом 8 тиж), а учасники групи контролю – сукральфат. У групі ребаміпіду було зафіксовано достовірне збільшення протекторного простагландину E2 в зоні ерозії, а також зменшення ендоскопічних ознак запалення (Du Y. et al., 2006). Схожі дані отримано T. Kamada та співавт. (2012), у дослідженні яких ребаміпід достовірно зменшував рівень хронічного запалення в ділянці малої кривизни тіла шлунка після ерадикації *H. pylori*. Гістопатологічний контроль проводився за оновленою Сіднейською системою на початку дослідження та через 1 рік. Продемонстровано також, що ребаміпід здатен прискорювати загоєння пептичних виразок (Terano A., Arakawa T., 2013). Додавання ребаміпіду до езомепразолу підвищувало ефективність лікування порівняно з монотерапією ІПП, що проявлялося вираженішим зниженням інтенсивності симптомів (печія, епігастральний біль, тяжкість в епігастрії, блювання) (Hong S.I. et al., 2016). Включення ребаміпіду до комплексного лікування ГЕРХ забезпечувало меншу частоту рецидивів: у групі ланзопразолу рецидиви протягом 12 міс спостерігалися в 53% пацієнтів, а в групі ланзопразолу та ребаміпіду – у 20% (Yoshida N., Kamada K., 2010).

Ребаміпід також продемонстрував високу ефективність у лікуванні опосередкованих нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) гастропатій (Park S.H. et al., 2007; Tozawa K. et al., 2014; Kurokawa S., Katsuki S., 2013). Ребаміпід доцільно застосовувати навіть за короткотривалого прийому НПЗП, оскільки ризик розвитку гастропатії є найвищим у перші 7-30 днів прийому цих медикаментів. Ребаміпід показаний хворим, яким призначено тривалий або пожиттєвий прийом НПЗП. Ребаміпід можна призначати не лише як засіб для лікування гастропатій, а й із профілактичною метою в пацієнтів із факторами ризику (Казюлин Н.А. и соавт., 2016).

Отже, призначення ребаміпіду (препарату Елкоцин® таблетки виробництва АТ «Київмедпрепарат», Корпорація «Артеріум») в поєднанні з ІПП у складі комплексного лікування кислотозалежних захворювань сприяє зміцненню власних захисних механізмів СО ШКТ, забезпечуючи і профілактичний, і лікувальний ефекти.

Директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов докладно зупинився на питанні больового синдрому при біліарній дисфункції (БД).

БД – функціональний розлад жовчовидільної системи, тобто розлад моторики жовчного міхура (ЖМ) та/або сфінктерів жовчовидільної системи, що проявляється порушенням виведення жовчі з печінки та ЖМ у ДПК.

Первинні дисфункції ЖМ пов'язані з соматовегетативними розладами та стресовими факторами, що зумовлюють ослаблення регулювання вищих вегетативних центрів, розлад нейрогуморальних регуляторних механізмів, згодом – порушення моторики жовчовидільних шляхів. Вторинні дисфункції біліарного тракту спостерігаються при гормональних розладах, лікуванні соматостатином, цукровому діабеті, гепатиті та цирозі печінки, на тлі рефлюксної хвороби верхніх відділів травного тракту внаслідок дуоденальної гіпертензії, після оперативних втручань, у т. ч. після холецистектомії (недостатність сфінктера Одді з безперервним витіканням жовчі, рідше – спазм сфінктера) та дистальної резекції шлунка (внаслідок ослаблення гормональної регуляції).

У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду БД представлено кодами K82.8 – «Дискінезія ЖМ» і K83.4 – «Спазм сфінктера Одді». Римські критерії, що класифікують усі функціональні розлади в гастроентерології, поділяють розлади з боку ЖМ і сфінктера Одді на біліарний біль (функціональний біліарний міхуровий розлад, функціональний розлад сфінктера Одді) та функціональний розлад сфінктера Одді панкреатичного типу. Отже, невирішеною дотепер проблемою є неузгодженість класифікації дисфункцій за Римськими критеріями, яка включає лише гіпомоторику ЖМ і спазм сфінктера Одді (як окремі складові) з прийнятою на пострадянських теренах класифікацією, що передбачає також наявність гіпермоторики ЖМ, гіпомоторики сфінктера Одді та низки змішаних дискінезій. До терміна дисфункцій за Римськими критеріями належать також і органічні розлади, зокрема стеноз сфінктера Одді, що спричиняє додаткову плутанину. Крім того, існують такі проблеми, як відсутність золотого стандарту діагностики БД і крайня обмеженість наявних діагностичних методів.

Діагностичними критеріями дисфункції ЖМ є типовий біліарний біль, відсутність жовчних каменів або іншої структурної патології та наявність підтверджувальних критеріїв (низька фракція викиду ЖМ при проведенні сцинтиграфії, нормальні показники печінкових ферментів, кон'югованого білірубіну й амілази/ліпази). Своєю чергою, діагностичними критеріями дисфункції сфінктера Одді за біліарним типом є типовий біліарний біль, підвищення рівня печінкових ферментів або розширення жовчної протоки (виключно одна з цих ознак, а не дві ознаки одночасно), відсутність каменів у жовчній протоці або іншої структурної патології, холецистектомія в анамнезі та наявність підтверджувальних критеріїв (нормальний рівень амілази/ліпази, зміни при манометрії сфінктера Одді, нормальна фракція викиду ЖМ при проведенні гепатобіліарної сцинтиграфії). Панкреатичний тип дисфункції сфінктера Одді характеризується задокументованими повторними епізодами загострень панкреатиту (типовий біль із підвищенням умісту амілази/ліпази більш ніж утричі від верхньої межі норми та/або візуальні докази гострого панкреатиту, отримані за допомогою комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії), виключенням інших етіологій панкреатиту, відсутністю змін у підшлунковій залозі (нормальні розміри самої залози й вірсунгової протоки) та мікрохолелітіазу при ендоскопічному ультразвуковому дослідженні (УЗД), підвищенням тиску у сфінктері Одді при манометрії. Підтверджувальними критеріями в такому разі є нормальні показники АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ (при супутній патології печінки можуть бути підвищеними), підвищення ліпази/амілази, що збігається за часом не менш ніж із двома епізодами болю, нормальні показники фракції викиду ЖМ при проведенні сцинтиграфії та холецистектомія в анамнезі.

Основними інструментальними методами підтвердження дисфункції ЖМ є УЗД із функціональними пробами із сульфатом магнію, багатофазне дуоденальне зондування й ендоскопічна манометрія сфінктера Одді. Тиск >40 мм рт. ст. свідчить про спазм сфінктера. Багатофазове дуоденальне зондування дає змогу отримати декілька окремих порцій жовчі, яким притаманні різні характеристики. Так, порція А – світло-жовта жовч холедохового походження, що виділяється в об'ємі 15-30 мл. Жовч порції В (міхурова) має темно-коричневий колір і виділяється безперервним потоком в об'ємі 30-60 мл. Жовч порції С (як і жовч порції А) має світло-жовтий колір і виділяється після спорожнення ЖМ.

При диференційній діагностиці БД слід урахувати інші патологічні стани жовчовидільної системи (хронічний безкаменевий холецистит, жовчнокам'яна хвороба), а також інші гастроентерологічні та негастроентерологічні хвороби. У загальному аналізі крові холецистит супроводжуватиметься лейкоцитозом, зростанням швидкості осідання еритроцитів, зсувом лейкоцитарної формули вліво. У біохімічному аналізі крові спостерігатиметься збільшення рівня С-реактивного білка та печінкових проб. Ультразвуковими критеріями холециститу є потовщення стінки ЖМ >4 мм, подвоєний контур стінки ЖМ, наявність перихолециститу та «затікання» в навколишні тканини, збільшення розмірів міхура, наявність позитивного ультразвукового симптому Мерфі (болючість за руху датчика над проєкцією ЖМ), відсутність візуалізації ЖМ натще в стандартному положенні (лежачи на спині). Проведення УЗД із доплерографією дозволяє побачити осередки гіперемії при вираженому запаленні. Іншими методами візуалізації біліарної системи є магнітно-резонансна холангіопанкреатографія, ендоскопічне УЗД, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, комп'ютерна томографія.

Початковою стадією ведення пацієнтів із дисфункціями ЖМ і жовчовивідних шляхів є призначення належної дієти. Імовірність

розвитку жовчнокам'яної хвороби зростає при споживанні типової для західних країн високобілкової їжі (насамперед м'ясних продуктів), тому корисним може виявитися зменшення загальної калорійності раціону. Профілактичну роль щодо каменеутворення в ЖМ також має вживання рослинних олій, горіхів і продуктів, збагачених вітаміном С. Дієти з високим умістом клітковини та кальцію знижують уміст у жовчі гідрофобних жовчних кислот, а регулярне харчування запобігає застоям у ЖМ за рахунок його регулярного спорожнення. Вживання великої кількості фруктів та овочів також може мати превентивну дію щодо біліарного каменеутворення, але дані щодо вегетаріанської дієти є суперечливими. Фізична активність також може попереджувати утворення каменів у ЖМ, зменшуючи ризик розвитку симптоматичної жовчнокам'яної хвороби приблизно на 30%. За даними масштабного дослідження Норфолк (n=25 639), високий рівень фізичної активності зменшує цей ризик на 70%. Високим рівнем активності в цьому дослідженні вважалися фізичні тренування протягом 1 год на день щодня при сидячій роботі, фізичні тренування протягом 30 хв на день щодня чи робота в стоячому положенні, а також тяжка фізична робота без додаткових тренувань.

Що стосується медикаментозного лікування БД, то воно остаточно не визначено. Практично всім наявним можливостям притаманний низький рівень доказовості. У терапії БД застосовуються селективні міотропні спазмолітики (мебеверин, альверин, отилоній, пінаверій), неселективні міотропні спазмолітики (дротаверин, папаверин), селективні для ШКТ холіноблокатори (прифініій, скополамін, гіосцин, пірензепін), нітрати та нітрити, блокатори кальцієвих каналів (фенігідин), ІПП та H_2-гістаміноблокатори, жовчогінні засоби.

Холелесан® капсули виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Корпорація «Артеріум») являє собою оригінальний натуральний комплексний препарат для лікування захворювань ЖМ і жовчовидільних шляхів; до його складу входять екстракт моркви дикої, екстракт нагідок, олія м'яти перцевої, екстракт куркуми довгої та екстракт цмину піщаного. Каротиноїди, флавоноїди, аскорбінова кислота й органічні кислоти, якими збагачені квітки нагідок лікарських, покращують метаболічну функцію печінки, внаслідок чого поліпшується склад жовчі, знижується концентрація білірубіну та холестерину, покращуються секреторна й видільна функції печінки. Екстракт куркуми довгої має протизапальну, протипухлинну, антиоксидантну та бактерицидну дію. Навіть одноразовий прийом куркуміну в дозі 20 мг спричиняв у здорових добровольців посилення діяльності ЖМ. Засоби на основі м'яти перцевої здатні покращувати фізико-хімічні властивості жовчі, підвищуючи розчинність у ній холестерину та сприяючи розчиненню холестеринових жовчних каменів, а також чинити жовчогінний ефект. Моркві дикій притаманні спазмолітичні, сечогінні, жовчогінні, протизапальні, антибактеріальні та літолітичні властивості. Цмин піщаний зменшує вираженість таких симптомів, як нудота, блювання, тяжкість в епігастрії, біль у ділянці печінки та ЖМ, здуття живота, які нерідко супроводжують БД. На тлі прийому добавок цмину зафіксовано також зменшення розмірів попередньо збільшеної печінки та зниження вираженості іктеричного забарвлення шкіри та білків очей. Терапія екстрактом цмину чинить сприятливий вплив на спектр жовчних кислот у складі жовчі, зменшуючи вміст дезоксихолевої, дегідрохолевої та холевої кислот. Отже, Холелесан® проявляє одночасно чотири основні ефекти: стимуляція утворення жовчі, покращення її відтоку, усунення болісних спазмів жовчовидільних шляхів, покращення роботи печінки. Холелесан® варто приймати по 1-2 капсули 3 р/добу до прийому їжі; курс лікування становить 20 днів. Цей засіб може призначатися дітям віком від 6 років.

За вираженого больового синдрому провідна роль у лікуванні БД належить спазмолітикам. Меверин® капсули виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Корпорація «Артеріум») блокує натрієві канали, перешкоджаючи розвитку спазму, а також кальцієві депо й обмежує вихід калію з клітини, нормалізуючи тонус м'язового волокна. Ці ефекти забезпечують антиспастичну та знеболювальну дії. Меверин® має такі переваги: вибіркова дія на непосмуговані м'язи ШКТ, вищезазначений багатогранний ефект, здатність усувати спазм без ризику гіпотонії та нормалізація моторики біліарної системи. За допомогою досліджень підтверджено, що Меверин® усуває біль у лівому підребер'ї у хворих із хронічним панкреатитом, абдомінальний біль у пацієнтів із функціональними розладами жовчовивідних шляхів і біль при пальпації в осіб із синдромом подразненого кишечнику.

Отже, при функціональних розладах гепатобіліарної системи доцільно призначити спазмолітичну терапію та засоби, що сприяють нормалізації складу жовчі.

Начальник кафедри військової терапії Української військової медичної академії (м. Київ), доктор медичних наук, професор Галина Василівна Осьодло охарактеризувала перспективні напрями лікування метаболічних і медикаментозних уражень печінки.

Епідеміологічні дослідження демонструють, що зростання кількості серцево-судинних захворювань (ССЗ) і неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) відбувається паралельно. Пацієнти з НАЖХП (особливо з неалкогольним стеатогепатитом – НАСГ) є кандидатами не тільки для раннього лікування захворювань печінки, а й для раннього агресивного впливу на фактори серцево-судинного ризику. У пацієнтів із тяжкими формами НАЖХП іще до розвитку печінкової недостатності смертність від ССЗ є вищою, ніж в осіб без уражень печінки. Одна з причин: НАСГ спричиняє збільшення атерогенності крові. G. Targher і співавт. (2010) установили зв'язок між рівнем прозапальних і прокоагулянтних маркерів у плазмі крові та гістологічною тяжкістю НАСГ незалежно від віку, вісцерального ожиріння й інших метаболічних відхилень.

За нещодавніми даними, прогресування НАСГ асоціюється з високим індексом маси тіла, наявністю цукрового діабету та його лікування певними препаратами, співвідношенням аспартат- й аланінамінотрансферази (АСТ, АЛТ), високим ступенем фіброзу, виявленим при біопсії, відсутністю лікування інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, наявністю псоріазу й артеріальної гіпертензії тощо (Dufour J.F. et al., 2021). Слід зауважити, що стеатогепатит є також передумовою ураження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19). За даними дослідження COVOCA, фонові хронічні захворювання печінки (особливо середньої тяжкості та тяжкі) супроводжуються достовірним погіршенням прогнозу в госпіталізованих пацієнтів. Це може бути пов'язано з ключовою роллю печінки в біосинтезі молекул, які беруть участь у коагуляційному балансі та запальних реакціях (Galiero R. et al., 2020). Незалежно від рівня ожиріння НАЖХП є провісником тяжкого перебігу COVID-19 (відношення ризиків 2,358; p<0,001).

Продемонстровано, що зменшення маси тіла та модифікація способу життя впродовж 48 тиж сприяли покращенню гістологічної картини печінки при НАСГ (зменшенню стеатозу, некрозу, запалення). В учасників, маса тіла яких зменшилася на ≥7% від вихідного рівня, спостерігалося достовірне зниження рівня лобулярного запалення, балонної дистрофії та показника активності НАЖХП.

Добре вивченим препаратом для покращення стану печінки при НАСГ є адеметіонін Гепаметіон® ліофілізат для розчину для ін'єкцій виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Корпорація «Артеріум»). За даними низки досліджень, адеметіонін зменшував рівні АЛТ й АСТ, загального та прямого білірубіну, γ-глутамілтранспептидази (ГГТП), загального холестерину, тригліцеридів, покращував ультрасонографічну картину печінки, зменшував вираженість симптомів хвороби. Препарат призначався у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій, таблеток або їх послідовного застосування (курс ін'єкційного введення з переходом на підтримувальну пероральну терапію). Основними ефектами адеметіоніну є антихолестатичний, антиоксидантний, детоксикувальний, регенерувальний, нейропротекторний та антидепресантний. У власному відкритому багатоцентровому порівняльному постмаркетинговому дослідженні за участю Г.Д. Фадєєнко, І.М. Скрипника та Г.В. Осьодло взяли участь 120 пацієнтів із НАСГ, яких було розподілено на дві групи. Пацієнти основної групи отримували Гепаметіон® ліофілізат для розчину для ін'єкцій виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Корпорація «Артеріум») у дозі 400 мг внутрішньовенно щодня протягом 14 днів, а пацієнти контрольної групи – оригінальний препарат адеметіоніну в еквівалентному дозуванні. На 18-22-й день після початку лікування вміст АЛТ й АСТ достовірно зменшився в обох групах; міжгрупової різниці зафіксовано не було. У групі Гепаметіону рівень АЛТ знизився з 93,8 до 45,8 Од/л, а рівень АСТ – із 56,3 до 35,5 Од/л. У групі оригінального препарату вміст АЛТ знизився з 91,6 до 46,6 Од/л, а вміст АСТ – із 56,2 до 36,1 Од/л. Також відзначалося достовірне зниження рівня ГГТП: у групі Гепаметіону – з 61,1 до 42,1 Од/л, а в групі оригінального адеметіоніну – з 61,7 до 41,8 Од/л. Показники лужної фосфатази (ЛФ) спочатку дещо зросли, але на 48-52-й день після початку лікування достовірно знизилися. Гепаметіон® ліофілізат для розчину для ін'єкцій виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Корпорація «Артеріум») також достовірно знижував уміст фактора некрозу пухлини й демонстрував виражену антидепресивну дію: через 18-22 дні в структурі депресивних розладів у групі Гепаметіону вже були відсутні випадки тяжкої чи вираженої депресії, які на момент початку дослідження становили >60%.

Гепаметіон® ліофілізат для розчину для ін'єкцій виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Корпорація «Артеріум») має такі показання до призначення: хронічний гепатит, внутрішньопечінковий холестаз при хворобах печінки, цироз печінки, печінкова енцефалопатія, депресивні синдроми, в т. ч. вторинні, абстинентний синдром. При цьому Гепаметіон® ліофілізат для розчину для ін'єкцій виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Корпорація «Артеріум») фармакологічно еквівалентний оригінальному препарату та виробляється з європейської субстанції (Італія), що робить його застосування обґрунтованим із фармакоекономічного погляду. Призначається в дозі 400-800 мг/добу протягом 14 днів внутрішньовенно чи внутрішньом'язово з подальшим переходом на таблетовану форму (в дозі 200 мг по 1 таблетці 2 р/добу за 30-60 хв до прийому їжі).

Узагальнюючи вищезазначене, слід нагадати, що НАЖХП є фактором ризику вищої смертності від ССЗ у щоденній клінічній практиці, а також фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19. Вибір лікувальної стратегії при НАЖХП є складним завданням і потребує зусиль як лікаря, так і пацієнта для лікування й основного, й коморбідних патологічних станів. Поява на фармацевтичному ринку України вітчизняного адеметіоніну Гепаметіон® ліофілізат для розчину для ін'єкцій виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Корпорація «Артеріум»), який чинить антихолестатичну, детоксикувальну, антиоксидантну, регенерувальну й антидепресантну дії та характеризується сприятливими фармакоекономічними показниками, має велике значення для лікування хронічних хвороб печінки різної етіології. За досліджуваними параметрами Гепаметіон® ліофілізат для розчину для ін'єкцій виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Корпорація «Артеріум») зіставний із референтним адеметіоніном і дає можливість ефективно лікувати НАСГ із додатковим вираженим антидепресивним ефектом.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

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

Сучасні підходи до діагностики та лікування запальних хвороб товстої кишки в практиці лікаря загальної практики

О.М. Радченко

У сучасних умовах продовжує зростати поширеність хвороб товстої кишки, що зумовлено постійними психосоціальними стресами, зменшенням публічної довіри до лікарів, пізнім зверненням унаслідок не дуже приємної для обговорення клінічної симптоматики та маскуванням клініки супутніми ураженнями шлунка, підшлункової залози, жовчного міхура. Слід зазначити, що проблема діагностики та лікування хвороб товстої кишки поглиблюється завдяки невідповідності української термінології світовій, оскільки термінів «хронічний ентероколіт», «хронічний невиразковий коліт», «спастичний коліт» не існує в міжнародних класифікаціях і рекомендаціях.

Коли йдеться про неспецифічні хвороби товстої кишки, слід підкреслити, що в клініці насамперед необхідно виключати специфічні ураження – рак товстої кишки, який належить до найчастіших локалізацій; його поширеність постійно зростає та займає понад 9% усіх злоякісних пухлин.

Серед неспецифічних хвороб товстої кишки розрізняють органічні та функціональні ураження. До органічних належать виразковий коліт, хвороба Крона товстої кишки (гранульоматозний коліт), інші неінфекційні коліти (невизначений [1], радіаційний, токсичний, алергічний), хронічний ішемічний коліт, дивертикулярна хвороба кишок. До функціональних належать синдром подразненої товстої кишки з діареєю чи без неї, закреп, функціональна діарея, мегаколон, анальний спазм. Діагноз функціонального ураження має право на існування лише у випадках доведеної відсутності органічних змін або на етапі первинного попереднього діагнозу.

Особливе місце має ішемічний коліт. Перше повідомлення про інфаркт кишки, якому передувала хронічна ішемія, зробив Despre в 1834 р. У 1905 р. G. Bacelli започаткував використання терміну *angina abdominalis*, однак і дотепер термінологія остаточно не визначена. З 1957 р., коли R. Shaw та співавт. запропонували тромбендартеректомію верхньої брижової артерії, діагностика та лікування ішемічної патології кишок перемістилися в хірургічну площину, хоча терапевтична практика постійно має справу з такими пацієнтами (особливо на тлі постаріння населення). Причини абдомінального ішемічного синдрому (АІС) (за МКХ-10, К55 – судинні хвороби кишечнику) розподіляються на судинні (62%), позасудинні (38%), органічні (компресія, аномалії судин), функціональні (ангіоспазм, системна гіпотензія, гіпоглікемія, поліцитемія, застосування ліків). Основна причина судинних хвороб – атеросклероз, частота якого досягає 77%, а в решти пацієнтів причиною АІС стає екстраваза льна компресія черевного стовбура (найчастіше серпоподібною зв'язкою діафрагми). За даними літератури, хворі з проявами АІС часто проходять повторне різноманітне обстеження для пошуку стандартних хвороб кишок та навіть діагностичні лапароскопії; традиційне лікування хвороб кишок, незважаючи на його неефективність; часто спостерігаються супутні виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки (через погіршення кровопостачання) [2, 3].

До основних запальних хвороб товстої кишки зі врахуванням розповсюдження належать неінфекційний хронічний коліт (ХК) (невизначений), неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона (табл. 1) [1, 4, 5].

Таблиця 1. **Визначення основних запальних хвороб товстої кишки**

ХК (МКХ-10: К52 – інші неінфекційні коліти) – морфологічно підтверджений запальний або запально-дистрофічний процес слизової, що захоплює усю товсту кишку (панколіт) чи її окремі відрізки (сегментарний коліт)
НВК (МКХ-10: К51) – ідіопатична хронічна дифузна запальна хвороба товстої кишки рецидивного перебігу з періодами кривавої діареї; обмежується тільки слизовою оболонкою, проксимально поширюється від прямої кишки
Хвороба Крона товстої кишки (МКХ-10: К50.1) – гранульоматозне запалення невідомої етіології з початковим ураженням термінального відділу здухвинної кишки з дистальним поширенням, що характеризується стенозом уражених ділянок, утворенням нориць і вираженими позакишковими проявами (артрити, ушкодження шкіри, очей тощо). Вперше описана Ginzberg і Oppenheimer у 1932 р., пізніше – американським лікарем B. Crohn (1884-1983), під іменем якого й увійшла в медицину [4, 5]

Запальні хвороби товстої кишки класифікуються за проявами, локалізацією, формами, тяжкістю, ускладненнями (табл. 2), проте єдиної стандартної класифікації дотепер не існує, а наявні мають як переваги, так і суттєві недоліки [5, 6]. Слід пам'ятати, що хронічні запальні хвороби товстої кишки (особливо неспецифічний виразковий коліт і поліпоз товстої кишки) вважаються передраковими станами, які можуть легко малігнізуватися, що потребує активних методів спостереження та лікування.

Таблиця 2. **Класифікації хронічних запальних уражень товстої кишки**

Класифікація ХК (Ногаллер А.М., 1992)
I. За етіологією: 1. Первинні: а) інфекційні; б) паразитарні; в) аліментарні; г) алергічні; д) медикаментозні; е) токсичні. 2. Вторинні: а) при інших хворобах органів травлення; б) при гіпоксії, гіпоксемії різного генезу. **II. За локалізацією:** 1. Тотальний (панколіт). 2. Сегментарний: а) правобічний коліт (тифліт); б) лівобічний коліт (сигмоїдит, проктит, проктосигмоїдит). **III. За морфологією:** 1. Поверхневий. 2. Атрофічний: а) поверхневий кістозний; б) глибокий кістозний коліт. 3. Колагеновий коліт. **IV. За клінікою:** 1. Фаза перебігу: а) загострення; б) ремісія. 2. За характером порушень моторної функції: а) гіпомоторна; б) гіперморна; в) змішана. 3. За тяжкістю перебігу: а) легкий перебіг (1 ст.); б) середньої тяжкості (2 ст.); в) тяжкий перебіг (3 ст.). 4. За наявністю ускладнень: а) соляриг; б) мезаденіт; в) копростаз; г) дисбактеріоз. **Ускладнення:** 1. Гангліоніт. 2. Мезаденіт. 3. Кишкова непрохідність. 4. Пухлини товстої кишки
Класифікація виразкового коліту [Conrad-14]
Залежно від анатомічного розповсюдження: проктит, лівобічний коліт, панколіт
Класифікація хвороби Крона (Григорьева Г.А., 1994)
За локалізацією: Тип 1: а) один сегмент тонкої кишки; б) ілеоцекальна ділянка; в) відрізок товстої кишки. Тип 2: а) сегменти тонкої та товстої кишки; б) поєднання уражень кишечнику зі шлунком, стравоходом або слизовою оболонкою порожнини рота
Клінічні форми хвороби Крона (Walfish W., 1992; Логінов А.Г. і співавт., 1992)
Гостра форма. Хронічні форми: а) стенозивна – часткова кишкова непрохідність із сильними болями в животі, здуття, блювання; б) запальна з первинним хронічним перебігом, рецидивною діареєю, анемією, гіпопротеїнемією, набряками, порушеннями всмоктування; в) дифузний еюноілеїт; г) за типом абдомінальних нориць і абсцесів на пізніх стадіях хвороби
Фенотипова класифікація хвороби Крона (Відень, 1999)
A. Вік: – до 40 років; – ≥40 років. B. Перебіг: без звужень; без пенетрацій; зі звуженнями; з пенетрацією. C. Локалізація: термінальна тонка кишка; товста кишка; ілеоцекальна ділянка; верхні відділи ШКТ. Стадії: гостра (гострий ілеїт); хронічна; рецидивна. Клінічні форми: гострий ілеїт; еюноілеїт із синдромом тонкокишкової непрохідності; хронічний еюноілеїт із синдромом порушеного всмоктування; гранульоматозний коліт; гранульоматозний проктит; гранульоматозний апендицит
Монреальська класифікація хвороби Крона (A, L, B)
Початок хвороби у віці: А1 – до 16 років, А2-17-40 років, А3 – >40 років. Локалізація запального процесу: L1 – термінальний ілеїт, L2 – ізольоване ураження товстої кишки, L3 – поєднане ураження тонкої та товстої кишки, L4 – втягнення в процес верхніх відділів травної системи. Клінічні прояви: В1 – нестенотичний та непенетруючий перебіг, В2 – стенотична форма, В3 – перетруючий перебіг, Р – періанальні ураження

Остаточно невирішеним залишається питання етіології запальних уражень товстої кишки. На сьогодні встановлені лише етіологічні чинники ХК (табл. 3), однак, оскільки він зазвичай є поліетіологічним, то виявити єдиний причинний фактор у кожному конкретному випадку стає неможливим. Етіологія ідіопатичних уражень (неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона) також залишається нез'ясованою, хоча обговорюється зв'язок з певними інфекційними агентами, що змінюють загальну імунну реактивність організму, з особливостями харчування, генетичними й імунними чинниками. За сучасними поглядами, хвороба Крона має автоімунний генез з появою антитіл (IgG) до епітелію тонкої та товстої кишки, сенсибілізованих до антигенів слизової лімфоцитів і зниження рівня секреторного IgA [7].

Таблиця 3. **Етіологічні чинники ХК**

1. Перенесені гострі кишкові інфекції – насамперед дизентерія і сальмонельоз, інфікування кампілобактеріями, єрсиніями, клостридіями; гельмінтами, найпростішими (амеби, трихомонади, лямблії, балантидії), надмірний ріст умовно-патогенної та сапрофітної флори.
2. Порушення режиму харчування, одноманітна їжа з надлишком вуглеводів, білків, клітковини, нестача вітамінів, зловживання алкоголем.
3. Екзогенні (сполуки ртуті, свинцю, фосфору, миш'яку) й ендогенні (уремія, печінкова недостатність, гіпертиреоз, аддісонова хвороба, подагра) інтоксикації.
4. Харчова алергія, ферментопатії вродженого та набутого характеру.
5. Застосування медикаментів (антибіотики, саліцилати, препарати наперстянки, послаблювальні засоби з антраглікозидами), зловживання очисними клізмами та ректальними свічками.
6. Інші хвороби: хронічний атрофічний гастрит, хронічний панкреатит з порушенням зовнішньосекреторної функції, хронічний ентерит (постійне подразнення слизової оболонки товстої кишки продуктами неповного перетравлення їжі, вісцеро-вісцеральні рефлекси), променева хвороба чи променева терапія, спайковий процес у черевній порожнині, доліхосигма, дивертикули товстої кишки, порушення кровообігу в товстій кишці, судинах брижі, при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Клінічна картина запальних хвороб товстої кишки має певні відмінності, адже значно залежить від етіології, патофізіологічного характеру запалення (звичайне, гранульоматозне, бактеріальне), вираженості процесу (загострення, ступінь активності запалення, ремісія), стану слизової оболонки (не порушений, виразкування, мікротромбози), переважної локалізації процесу, анатомічних змін, характеру функціональних порушень, а також наявності та вираженості розладів інших систем і органів [4, 7-9]. Симптомами, загрозливими щодо пухлин товстої кишки, вважаються різка значна втрата маси тіла, прояви анемічного синдрому, кров у калі, больовий синдром і синдром кишкової диспепсії. Основні клінічні синдроми запальних хвороб товстої кишки (больовий, кишкової диспепсії, дисбактеріоз) наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. **Прояви клінічних синдромів коліту**

Больовий синдром характеризується болями ниючого чи спастичного характеру всім животом (частіше – в лівій здухвинній ділянці). Часто болі можуть бути ниючими чи тиснучими, з'являються чи посилюються через 7-8 год після вживання їжі, серед ночі або під ранок («симптом будильника») та зменшуються після дефекації, відходження газів, прикладення теплої грілки, застосування спазмолітичних чи антихолінергічних засобів. Болі віддають у спину, задній прохід або можуть взагалі спостерігатися лише в попереку. При розповсюдженні патологічного процесу на серозну оболонку товстої кишки та регіональні лімфатичні вузли біль набуває постійного монотонного характеру та перестає залежати від прийому їжі, але посилюється під час рухів, стрибків, після дефекації, очисних клізм. Синдром також є типовим для специфічних пухлинних уражень кишки.

Синдром кишкової диспепсії проявляється різними порушеннями випорожнень (1-2 типи випорожнень за Бристольською шкалою). Бранці та після вживання їжі часто бувають проноси (переважно невеликими порціями) по декілька разів (водянисті, зі слизом). Притаманні несправжні позови та відчуття неповного звільнення кишечнику. Нерідко проноси чергуються із закрепами. Характерний для ХК «закрепний пронос», коли після перших щільних порцій калу з'являються рідкі випорожнення з неприємним запахом унаслідок розведення фекальних мас слизом і запальним ексудатом у товстій кишці. Проноси можуть бути спровоковані вживанням жирних або надмірно холодних страв, молока, гострих приправ, підлив, продуктів зі значним умістом клітковини. Синдром кишкової диспепсії також проявляється нудотою, відрижкою, сухістю та неприємним смаком у роті; є типовим для специфічних пухлинних уражень кишки.

Синдром дисбактеріозу внаслідок пригнічення нормальної сапрофітної флори та надмірного росту патогенів з розвитком гнильних і бродильних процесів проявляється метеоризмом, здуттям живота, підсиленим відходженням газів, діареєю

Також можуть бути незначна втрата маси тіла, гіпохромна анемія (частіше – легка), гіповітамінози, інтоксикаційний синдром (тахікардія, субфебрильна температура), астеновегетативний синдром (слабкість, швидка втомлюваність, головні болі, погіршення сну, зниження працездатності), депресії (вживання в хворобу). Виражена втрата маси тіла та значна анемія є симптомами підозри на пухлинні ураження. Хронічний неспецифічний виразковий коліт має вираженіші системні (анорексія, лихоманка, слабкість, схуднення) та позакишкові (первинний склерозивний холангіт, ураження шкіри, артрити великих суглобів, анкілозивний спондиліт) прояви.

Хвороба Крона характеризується найвираженішими позакишковими проявами (табл. 5), які відповідають активності патологічного процесу в кишці, зумовлені імунобіологічними процесами, можуть передувати кишковим проявам, а також частими ускладненнями (перфорація виразок, стриктури товстої кишки, гостра токсична дилатація товстої кишки, кишкові кровотечі, нориці, анальні тріщини, абсцеси, амілоїдоз нирок) [7].

Таблиця 5. Позакишкові прояви хвороби Крона

Периферійні артрити (4-25%, асиметричні, не більше 4 суглобів)
Епісклерит, кон'юнктивіт, іридоцикліт
Афтозний стоматит
Вузликова еритема, гангренозна піодермія
Жирова інфільтрація печінки, хронічний гепатит, холангіт
Пієлонефрит
Прояви, пов'язані з генотипом HLA27: анкілозивний спондилоартрит, сакроілеїт, первинний склерозивний холангіт
Прояви, зумовлені порушенням всмоктування: сечокам'яна хвороба (порушення обміну сечової кислоти, ↑ pH сечі), жовчнокам'яна хвороба (порушення реабсорбції жовчних кислот), анемія (B_{12}-фолієводефіцитна), порушення згортання крові, вторинний амілоїдоз на тлі тривалого гнійного та запального процесів

Клінічні прояви значно залежать від локалізації процесу (табл. 6).

Таблиця 6. Особливості клінічної картини залежно від локалізації процесу

Сигмоїдит і проктосигмоїдит – найчастіші форми сегментарного коліту; характеризуються болями в лівій половині живота та в лівій здухвинній ділянці з відчуттям тиску й розпирання (часто – в прямій кишці). Болі підсилюються або зменшуються після дефекації чи очисної клізми. При проктосигмоїдиті спостерігаються часті несправжні позиви з відходженням газів, при ерозивному сфінктериті, тріщині заднього проходу, геморої – зі слизом і кров'ю. Для проктосигмоїдиту притаманні гетерогенні (малими порціями та декілька разів зранку) випорожнення, що часто не надає відчуття повного звільнення. Іноді випорожнення рідкі та з'являються після кожного прийому їжі. Дещо частіше переважають закрепи з тенезмами та «закрепний пронос»; може бути кал на кшталт овечого з домішками слизу та крові. При пальпації сигмоподібна кишка спазмована, болюча. Наявний дисбактеріоз. Часто виявляються подразливість, поганий сон, біль голови, швидка втомлюваність і пітливість унаслідок інтоксикації та вегето-судинної дистонії.
Тифліт супроводжується болями переважно в правій половині живота, правій здухвинній ділянці, що віддають у правий пах, ногу, поперек. Частіше спостерігається пронос (до 15 р/добу) або чергування проносів і закрепів. Проявляється синдром товстокишкової діареї, зокрема, гіперкальціємією, гіпокаліємією, анеміею. Часто тифліт поєднується з дуоденітом, тонзилітом. При пальпації виявляються спазм або розширення сліпої кишки, її болючість, обмеження рухливості. При поєднанні болючості сліпої кишки з болями в лівому верхньому квадранті живота чи навколо пупка можна розмірковувати про залучення до процесу мезентеріальних лімфатичних вузлів.
Трансверзит спостерігається рідше, супроводжується болями, розпиранням у середній частині живота, що з'являються відразу після вживання їжі, бурчанням. Спостерігаються чергування закрепів і проносів, часті позиви до дефекації після їжі внаслідок гастротрансверзального рефлексу. Характерні дисфагії, нудота, відрижки. При глибокій пальпації – болючість у верхньому квадранті живота, розширена та роздута газами чи спазмована попереково-ободова кишка. Часто скорочені спазмовані ділянки кишки чергуються з розширеними.
Ангуліт – ізольоване ураження селезінкового згину товстої кишки («синдром лівого підребір'я») зустрічається часто. Характерні сильні болі в лівому підребір'ї, що віддають у спину, ліву половину грудної клітки. Болі посилюються під час ходіння, бігу, тряскої їзди, високих очисних клізм, зменшуються після дефекації, відходження газів, залежать від зміни положення тіла (особливо при поширенні процесу на серозну оболонку). Біль супроводжується відчуттям розпирання і тиску в лівому верхньому квадранті живота, кардіалгіями, серцебиттям (рефлекторні). Типовими є нестійкі випорожнення з чергуванням закрепів і проносів, дещо рідше відзначається голосне бурчання в лівому підребер'ї перед проносом. Пальпаторно – болючість у лівому верхньому квадранті живота, при перкусії у лівому згині поперекової кишки – тимпаніт

Ведення хворого з хворобою Крона визначається індексом активності CDAI (Crohn's Disease Activity Index), який значно базується на клінічних симптомах із найбільшою питомою вагою позакишкових проявів та потреби в симптоматичному лікуванні діареї (табл. 7).

Таблиця 7. Індекс активності хвороби Крона CDAI (Crohn's Disease Activity Index) за В. Бестом (Best W. et al., 1976)

1. Кількість дефекацій неоформленими випорожненнями за тиждень × 2
2. Інтенсивність болю в животі (0 – немає болю, 1 – легкий, 2 – виражений, 3 – сильний) × 5
3. Самопочуття впродовж тижня (0 – добре, 1 – задовільне, 2 – погане, 3 – дуже погане) × 7
4. Дефіцит маси тіла
5. Напруження живота при пальпації (0 – немає, 2 – сумнівне, 3 – виражене) × 10
6. Необхідність у симптоматичному лікуванні діареї (0 – немає, 1 – є) × 30
7. Гематокрит. Різниця між фактичним і нормальним × 6
8. Інші симптоми (наявність симптому – 1, відсутність – 0): болі в суглобах, артрит, іридоцикліт, увеїт, вузлова еритема, піодермія, афтозний стоматит, анальні нориці, парапроктальний абсцес, нориці). Сума позитивних симптомів пункту 8 × 20.

Сумарний індекс активності: сума значень усіх пунктів. Невелика активність чи ремісія – до 150 балів; низька активність та легкий перебіг – 150-220 балів, 221-450 – середня тяжкість, ≥450 балів – висока активність та тяжкий перебіг

Діагностика хронічних запальних хвороб товстої кишки проводиться за стандартними та спеціальними методами [4, 7-9]. Лабораторне обстеження включає насамперед стандартні методи. Загальний клінічний аналіз крові дозволяє виявити ознаки анемії та запалення, загальний аналіз сечі – провести скринінг функції нирок (амілоїдоз нирок може ускладнювати перебіг хвороби Крона). Для діагностики метаболічних порушень, стану печінки та нирок, визначення активності запалення слід визначити рівні глюкози, загального білка, його фракцій, гострофазових параметрів, амінотрансфераз, білірубіну, електролітів, заліза сироватки, кальцію, сечової кислоти, креатиніну тощо. Ретельного імунологічного обстеження пацієнта потребує насамперед хвороба Крона. Важливим є пошук глистних інвазій, оскільки вони можуть зумовлювати чи посилювати запалення.

Копрологічне дослідження виявляє у калі слиз, лейкоцити, інколи – еритроцити. При ХК з'являються йодофільна флора у великій кількості, внутрішньоклітинний крохмаль, неперетравлена клітковина (цекальний синдром).

Посів калу дозволяє виявити кількісні та якісні зміни мікрофлори товстої кишки. Переважно спостерігаються збільшення загальної кількості мікроорганізмів за рахунок умовно-патогенних ентеробактерій, відсутність або зменшення біфідо- та лактобактерій.

Дослідження калу на приховану кров є чутливим методом дослідження, потребує спеціальної підготовки пацієнта та не призначається за наявності крові в калі візуально.

Ректороманоскопія та колоноскопія з обов'язковою (!) біопсією дозволяють виявити ознаки запалення, дистрофії, а також атрофії слизової оболонки, віддиференціювати специфічні пухлинні ураження від неспецифічних, діагностувати ХК, неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона, виключити інші органічні процеси (поліпи, дивертикули, пухлини). Сучасні методики дають змогу проводити віртуальну колонографію – моделювання контуру стінки товстої кишки за допомогою рентгенівської комп'ютерної томографії. Для ХК характерні гіперемії стінок кишки, їх набряк зі скупченнями слизу, рихла, легко вразлива слизова оболонка, петехії, поодинокі ерозії. Можуть виявлятися ознаки атрофії: бліда слизова оболонка із сіткою дрібних судин, стінка кишки виглядає сухою, тонус її знижений. Рідше спостерігаються ознаки фібринозного чи гнійного запалення. Морфологічно розрізняють ХК без атрофії, атрофічний і колагеновий. Коліту без атрофії притаманні високі ворсинки, сплощення епітелію, потовщення власної пластинки слизової до м'язового шару й інфільтрація її лімфоцитами й еозинофілами, збільшення в криптах кількості келихоподібних клітин, які дещо вкорочені та розтягнені слизом. Про запалення свідчать поліморфноядерні лейкоцити та значна запальна клітинна інфільтрація, утворення крипт-абсцесів, поява на поверхні ерозій і гострих виразок. Діагноз атрофічного ХК ставиться при сплощенні ворсинок, зменшенні кількості крипт з меншою кількістю келихоподібних клітин зі слабо ШІК-позитивним секретом; у власній пластинці слизової – лімфоплазмоцитарна інфільтрація, макрофаги, розростання сполучної тканини; крипти кистозно розтягнуті слизом, їхній епітелій сплощений. Колагеновий автоімунний варіант характеризується потовщенням субепітеліального шару, присутністю колагену в базальній мембрані разом з аморфним білком, міофібрином.

Іригоскопія допомагає виявити локалізацію патологічного процесу, характер змін рельєфу слизової, дискінетичні зміни товстої кишки. Для ХК характерні звуження просвіту товстої кишки та наявність множинних гаустрацій, які виступають за кишковий контур.

Ультразвукове дослідження нирок, печінки, жовчовивідних шляхів дозволить провести скринінг позакишкових проявів і виявити супутні чи основні ураження. *Фіброгастродуоденоскопія* проводиться для оцінки стану слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, які загалом відповідають стану тонкої кишки. За показаннями та для діагностики позакишкових системних проявів можуть призначатися інші методи обстежень. Зокрема, за підозри на абдомінальну ішемію – доплерографія, ангіографія (трансфеморальна ангіографія в двох проєкціях, селективні целіакографія чи мезентерикографія), оскільки за стандартними методиками відрізнити коліт ішемічного ґенезу неможливо [2, 3].

Диференційний діагноз запальних хвороб товстої кишки є доволі складним (табл. 8), оскільки проводиться практично з усіма хворобами травної системи, низкою системних уражень і всіма патологічними процесами товстої кишки.

Таблиця 8. Диференційний діагноз запальних хвороб товстої кишки

1. З пухлинами товстої кишки. Обов'язковий першочерговий етап діагностики всіх хвороб товстої кишки. Всім пацієнтам показані дослідження калу на приховану кров, ректороманоскопія. За наявності симптомів ХК в осіб віком >40 років показані обов'язкова іригоскопія та колоноскопія з морфологічним дослідженням підозрілих ділянок.
2. Із хронічним ентеритом. Проти останнього свідчать відсутність порушень всмоктування і зменшення маси тіла. Для ентериту характернішими є креато- та стеаторея. Остаточно провести диференційний діагноз дозволяють гістологічне дослідження постбульбарного відділу дванадцятипалої кишки та функціональні абсорбційні тести.
3. З дивертикульозом товстої кишки, який частіше розвивається в літньому віці; проявляється регулярними болями, що зникають після дефекації. Для дивертикульозу характерні випорожнення у вигляді кульок з домішками слизу, здуття живота з надмірним виділенням газів, нерідко супутніми є кила стравохідного отвору діафрагми та калькульозний холецистит (тріада Сента). В діагностиці допомагають ректороманоскопія та іригоскопія. За наявності анемії показана колоноскопія.
4. З ендометріозом, який може проявлятися абдомінальними болями та кровотечами із прямої кишки під час менструації. У діагностиці допомагає рентгенографія з барієвою клізмою, яка підтверджує стиснення прямої, сигмоподібної та нисхідної петель товстої кишки. Підозра на ендометріоз потребує огляду гінеколога й ендоскопічного дослідження матки.
5. З туберкульозом товстої кишки (особливо за ілеоцекальної локалізації), для якого характерні малоспецифічні прояви (субфебрильна температура, пітливість, нелокалізовані та непостійні тупі болі в животі, нудота, зниження апетиту), в крові – гіпохромна анемія, лейкопенія з відносним лімфоцитозом, прискорена ШОЕ. Важливими є позитивна туберкулінова проба, туберкульозне ураження легень, гортані, глотки з одночасними болями в животі, нестійкими випорожненнями, диспепсією. Іригоскопія виявляє виразки слизової оболонки, дискінезії, рубцеві стенози, дефекти наповнення сліпої кишки. Ендоскопічно для туберкульозу товстої кишки характерні овальні виразки, розсіяні всією поверхнею ураженої ділянки псевдополіпи та їхні поєднання. Ультразвукове дослідження черевної порожнини виявляє симптом ураженого порожнинного органа – зображення овальної або округлої форми з ехогенною периферією, ехогенним центром, тобто змінену стінку кишки та центр-вміст і складки слизової

Лікування хвороб ідіопатичного чи поліетіологічного характеру, до яких належать запальні ураження товстої кишки, дотепер залишається предметом дискусій [4, 7-9]. У разі вираженого загострення або за появи ускладнень пацієнти потребують госпіталізації, однак, ураховуючи хронічний характер запального процесу кишки, лікування та спостереження переважно здійснюються сімейним лікарем (інтерністом). Лікування має включати дієтотерапію, етіотропну та патогенетичну терапію, корекцію характеру, кратності випорожнень, нормалізацію мікрофлори, симптоматичну терапію, лікування ускладнень.

Дієта в період загострення залежить від характеру випорожнень (табл. 9). У випадках високої активності запалення (>150 балів за CDAI) пацієнтам із хворобою Крона призначається парентеральне харчування.

Таблиця 9. Принципи дієтичного харчування при запальних хворобах кишок

Дієта має складатися зі 100-120 г білка, 10 г жиру, 300-450 г вуглеводів, 8 г кухонної солі. Їжу слід приймати невеликими порціями (часто), добре пережовувати.
За переважання проносів виключаються молоко, сметана, кефір, сирі овочі, фрукти, жирні та гострі страви, приправи, житній хліб, бобові.
У випадках метеоризму протипоказані овочі, страви з великою кількістю вуглеводів, вуглекислі напої, м'який хліб. Необхідно призначати слизисті супи, протерті каші на воді, киселі, відвари чорниці, черемхи, компот з айви, міцний чай. Через 3-5 днів можна додати сухий бісквіт, супи з розвареними крупами, вермішеллю, запіканку з варених овочів, негострий сир, печені яблука, вершкове масло.
Хворим з переважанням закрепів показані продукти, збагачені харчовими волокнами, що мають послаблювальну дію: хліб з висівками, овочеві салати та вінегрети, кефір, кисляк, соки з ягід та овочів, буряк, морква, молочні каші, мюсли. Показаний додатковий прийом 20-40 г пшеничних висівок, що запиваються водою чи молоком. Збільшується кількість рідини до 2 л/добу

Медикаментозне лікування включає етіотропне, патогенетичне, симптоматичне. Питання етіотропної терапії запальних уражень товстої кишки є найменш визначеним, оскільки реальну причину рідко вдається встановити, а практично всі випадки супроводжуються розвитком дисбактеріозу. В разі виявлення високих титрів умовно- та/або патогенної мікрофлори показана етіотропна антибіотикотерапія. Принципи антибактеріальної терапії хронічної інфекції загалом відповідають принципам лікування гострих кишкових інфекцій (із тривалішим періодом використання

Продовження на стор. 56.

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

Сучасні підходи до діагностики та лікування запальних хвороб товстої кишки в практиці лікаря загальної практики

Продовження. Початок на стор. 54.

та зміною антибактеріальних засобів). Незважаючи на тривалість використання, разові та добові дози засобів не зменшуються. Препарат зазвичай обирається емпірично з тих, до яких найчутливішими є грамнегативні бактерії і менш чутливою є нормальна кишкова мікрофлора: нітрофуранового ряду (ніфуроксазид, інтетрикс), метронідазол, еритроміцин, сульфаніламіди. За умов періанальних та гнійних ускладнень хвороби Крона призначаються антибіотики впродовж 2-4 тиж у високих дозах (метронідазол 20 мг/кг/добу, ципрофлоксацин 2 г/добу, ампіцилін 4 г/добу). За кандидомікозного дисбактеріозу – протигрибкові засоби.

Патогенетична протизапальна терапія є базовою в лікуванні НВК і хвороби Крона, оскільки лише вона зменшує активність запалення, отже, його клінічні прояви, які часто є системними. Із цією метою використовуються похідні 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК), за неефективності яких переходять на глюкокортикоїди, імунодепресанти, біологічні препарати. Власні клінічні спостереження продемонстрували високу ефективність протизапальної терапії також у випадках лікування інших колітів, у т. ч. пов'язаних із дивертикулами (дивертикуліт).

Месалазин синтезовано лише в 1984 р., відколи і почалося застосування засобів цієї групи. Крім месалазину, до похідних 5-АСК належать сульфасалазин (пролік, 5-АСК, зв'язана із сульфапіридином) і відсутні в Державному формулярі України ольсалазин (димер 5-АСК) та белсалазид (5-АСК, зв'язана з амінобензол-аланіном). Механізм дії похідних 5-АСК зумовлений пригніченням циклооксигенази та ліпооксигенази в слизовій оболонці кишки, що запобігає синтезу простагландинів, лейкотрієнів, цитокінів та інших медіаторів запалення, зв'язує вільні радикали, які утворюються за неспецифічного запалення й ураження тканини. Месалазин вивільнюється завдяки кишковорозчинній оболонці в достатній концентрації у термінальному відділі тонкої кишки та висхідному відділі ободової кишки. Сульфасалазин приблизно на 30% абсорбується в тонкому кишечнику, а інші 70% (завдяки кишковій флорі товстої кишки) розпадаються на сульфапіридин і 5-АСК, яка здійснює протизапальний ефект. Призначаються похідні 5-АСК перорально чи місцево; за поліпшення стану доза поступово зменшується. Випускаються в таблетках, гранулах, мікроклізмах, свічках, піні.

Похідні 5-АСК належать до засобів системної дії з протизапальними й імунодепресивними властивостями, тому мають численні побічні ефекти, які слід ураховувати під час лікування. Побічна дія проявляється загальними (підвищення температури тіла, набряки, втомлюваність, анафілактичні реакції та реакції, схожі на системний червоний вовчак), місцевими (висип, кропив'янка, свербіж, випадіння волосся, сухість шкіри, вузлувата еритема, псоріаз, гангренозна піодермія) та системними симптомами. Система дихання може реагувати болем у глотці, синуситом, еозинофільною або інтерстиціальною пневмонією, загостренням бронхіальної астми. З боку серцево-судинної системи можуть спостерігатися мігрень, вазодилатація, серцебиття, перикардит і міокардит. Особливу увагу слід приділити сторонім ефектам із боку травної системи, оскільки вони можуть маскуватися проявами колітів або, навпаки, створювати враження погіршення перебігу уражень товстої кишки. Застосування похідних 5-АСК може спричиняти біль у животі, метеоризм, нудоту, діарею і блювання, біль у прямій кишці, втрату чи підвищення апетиту, сухість у роті, виразки в ротовій порожнині, тенезми, криваву діарею, а також медикаментозні гастрит, ентерит, холецистит, панкреатит, гепатит, виразки шлунка або загострення цих хвороб, якщо вони були в анамнезі. З боку сечовидільної системи препарати 5-АСК можуть зумовлювати дизурію, хронічну хворобу нирок із мінімальними гломерулярними ураженнями (зі збільшенням креатиніну та сечовини крові), нефротичний синдром (здебільшого транзиторні), гематурію, протеїнурію, епідидиміт, менорагію, нетримання сечі, ниркову недостатність. Нервова система може реагувати депресією, сонливістю чи безсонням, тривожністю, емоційною лабільністю, нервозністю, сплутаністю свідомості, гіперестезіями, парестезіями, тремором. Із боку опорно-рухового апарату можуть спостерігатися міалгія і артралгія, а також подагра. Побічні ефекти системи крові проявляються як лімфоаденопатія, лейкопенія (насамперед нейтропенія), анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія, агранулоцитоз, апластична анемія. Органи чуття реагують болями у вухах або очах, зміною смакових відчуттів, нечіткістю зору, дзвоном у вухах.

Глюкокортикоїди як патогенетична протизапальна терапія запальних хвороб товстої кишки призначаються за неефективності 5-АСК. Кортикостероїд будесонід призначається за проктитів і лівобічних локалізацій НВК, а також у разі хвороби Крона ректально та системно в дозі 2-3 капсули перорально (впродовж 8 тиж з поступовою відміною). Крім будесоніду, ректальне введення є ефективним для гідрокортизону та беклометазону. За недостатньої ефективності розглядається питання системного застосування преднізолону (від 40 мг/добу до 1 мг/кг маси тіла). Сторонні ефекти будесоніду: метаболічні порушення, набряки на ногах, синдром Кушинга, псевдопухлина мозку, що може поєднуватися з набряком зорового диска в підлітків; скелетно-м'язові порушення (дифузний м'язовий біль та слабкість, остеопороз). Однак частота побічних явищ під час застосування будесоніду є приблизно на половину меншою, ніж за прийому рівноцінних доз преднізолону. Слід пам'ятати, що інфекції кишок (бактеріальні, грибкові, амебні, вірусні), які часто є супутніми проявами хронічних запальних уражень товстої кишки, – протипоказання до призначення будесоніду й усіх глюкокортикоїдів (як і цироз печінки й ознаки портальної гіпертензії).

За недостатнього протизапального ефекту похідних 5-АСК і глюкокортикоїдів або розвитку стероїдорезистентності можливим є призначення імуносупресорів-цитостатиків (азатіоприн/6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин), ефекту від яких можна очікувати лише через 2-6 міс від початку застосування, що потребує у цей період особливо ретельного симптоматичного лікування. До сторонніх і токсичних ефектів азатіоприну та меркаптопурину належать лихоманка, артралгії, тромбоцито- і лейкопенії, інфекції, лімфома, а також панкреатит, гепатит, вузлова регенеративна гіперплазія печінки, веноокклюзійна хвороба печінки, діарея, нудота. Метотрексат може зумовлювати нудоту, діарею, підвищення трансаміназ, фіброз і цироз печінки, пригнічення кістково-мозкового кровотворення, гіперчутливий пневмоніт.

Найперспективнішими патогенетичними протизапальними препаратами на сьогодні є біологічні засоби, які призначаються при середній та високій активності хвороби Крона, виражених системних позакишкових проявах, пенетруючому перебігу, неефективності чи непереносимості 5-АСК, глюкокортикоїдів або цитостатиків. До них належать антагоністи фактора некрозу пухлини (ФНП), який спричиняє активацію та проліферацію імунокомпетентних клітин, продукцію цитокінів і хемокінів, має ключову роль у процесах хемотаксису, запалення, ангіогенезу, деградації міжклітинного матриксу. В Україні сьогодні доступні два представники цієї групи: адалімумаб й інфліксимаб. Описаний вітчизняний 7-річний досвід їхнього використання в 47 пацієнтів. Наявна інформація про використання для лікування хвороб кишок також інших біологічних препаратів, які наразі не зареєстровані в Україні (цертолізумаб пегол, візилізумаб, базиліксимаб, даклізумаб, наталізумаб, онерцепт, етанерцепт). Лікування розподіляється на 2 періоди: індукція клінічної відповіді (адалімумаб підшкірно 80 і 40 мг на початку та на 2-му тижні лікування), а також підтримувальна терапія (адалімумаб 40 мг 1 р/2 тиж). Інфліксимаб вводиться внутрішньовенно крапельно дуже повільно в дозі 5 мг/кг. Проведено дослідження доказової медицини (CLASSIC-1, CHARM, EXTEND, SONIC, GAIN, CHOOSE TNF), але залишилися відкритими питання імуногенності цих препаратів, доцільності комбінованої терапії, порівняльної ефективності тощо. Побічна дія антитіл до ФНП проявляється інфузійними реакціями, демієлінізацією зорового нерва та розсіяним склерозом, медикаментозним вовчаковоподібним синдромом, погіршенням серцевої недостатності, інфекційними процесами (туберкульоз, сепсис), неходжкінськими лімфомами.

Симптоматична терапія хронічних запальних уражень товстої кишки включає препарати, що корегують випорожнення та дисбактеріоз, симптоматичні засоби для ліквідації болю, здуття, тощо.

Препарати, що корегують проноси, – лоперамід, діоктаедричний смектит, карбонат кальцію та ін. Допоміжну дію мають ферментні препарати (панкреатин). Закрепи: лузга насіння подорожника, лактулоза, послаблювальні засоби (табл. 10). Однак тривалий прийом послаблювальних препаратів та очисних клізм не лише не допомагає усунути закрепи, а й спричиняє звикання, збільшує моторні та секреторні порушення, що ще більше невротизує хворих.

Таблиця 10. Класифікація послаблювальних засобів

1. Засоби, що збільшують об'єм кишкового вмісту:
   - харчові волокна;
   - препарати подорожника.
2. Осмотичні:
   - макрогол;
   - сольові послаблювальні.
3. Сахариди, які слабко абсорбуються (пребіотики):
   - лактулоза.
4. Засоби, що спричиняють хімічне подразнення рецепторного апарату кишки:
   - похідні дифенілметану (бісакодил);
   - антрахінони (препарати сенни, крушини).
5. Засоби, що сприяють розм'якшенню калових мас і ковзанню

Засоби, які нормалізують кишкову мікрофлору, призначають після бактеріологічного дослідження фекалій (табл. 11), хоча завжди хронічні запальні хвороби товстої кишки проявляються тими чи іншими видами дисбактеріозів. Певні аспекти їхнього застосування залишаються дискусійними; не розроблено рекомендацій щодо обрання засобів, тривалості застосування, режимів застосування, в т. ч. одночасного прийому з антибактеріальними препаратами.

Таблиця 11. Засоби біологічної боротьби з ентеропатогенами

Препарат	Дія	Спосіб застосування та дози
Lactobacillus helveticus)	Біосинтетична молочна кислота та її солі нормалізують кислотність ШКТ; продукти обміну фізіологічних мікробів зберігають функції слизової оболонки кишки та сприяють відновленню нормальної флори; жирні кислоти покращують всмоктування води й електролітів; скорочується час виведення сальмонел унаслідок росту ацидофільної анаеробної кишкової флори; краплі не всмоктуються в кров	До чи під час їжі з достатньою кількістю рідини (крім молока) 3 р/добу по 40-60 крапель; тривалість лікування залежить від тяжкості хвороби. Форма випуску: краплі для перорального застосування
Saccharomyces boulardii	Відновлює мікрофлору кишки; має антимікробну, протитоксичну (вироблення протеаз), антисекреторну (зниження цАМФ в ентероцитах, що зумовлює зменшення секреції води та натрію) дії; підвищує продукцію IgA та інших Ig; підвищує активність дисахаридаз тонкої кишки; не проникає у системний кровоток і лімфовузли; після лікування виводиться впродовж 3-5 днів	Дорослим по 1-2 капсули 1-2 р/добу; тривалість лікування хронічної діареї становить 10-14 діб; профілактика та лікування антибіотик-асоційованої діареї – разом з а/б по 2 капсули 2 р/ добу. Форми випуску: порошок ліофілізований для перорального застосування по 250 мг
Bacillus clausii	Суспензія спор *Bacillus clausii*, які звичайно наявні в кишці та не є патогенами; здатні синтезувати різні вітаміни (особливо групи В), що корегує дисвітаміноз; завдяки резистентності до хімічних і фізичних агентів спори проходять неушкодженими крізь шлунковий сік	Дорослим – по 1 флакону 2-3 р/добу, дітям – по 1 флакону 1-2 р/добу; суспензію слід приймати через однакові проміжки часу. Форми випуску: суспензія для перорального застосування по 5 мл у флаконі
Комбіновані препарати		
Escherichia coli + Streptococcus faecalis + Lactobacillus acidophilus + Lactobacillus helveticus		
Фолієва кислота + ціанокобаламін + бактерії молочної кислоти		
Bifidobacterium longum + Enterococcus faecium		
Lactobacillus acidophillus + Bifidobacterium infantis + Enterococcus faecium		
Lactobacillus acidophillus + Lactobacillus rhamnosus + Streptococcus thermophilus + Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus		

Спазмолітична симптоматична терапія є часто необхідною складовою. Біль при хворобах товстої кишки переважно зумовлений порушенням моторної функції (частіше – гіперкінез) і дискоординацією тонічного та пропульсивного компонентів скорочення, зміною секреторної, сенсорної функцій. Передумовою ліквідації спастичного болю є нормалізація частоти та характеру випорожнень. Спазмолітики слід обирати зі врахуванням вибірковості дії саме на товсту кишку. Виражену спазмолітичну дію на товсту кишку мають папаверин, мебеверин, отилоній, пінаверій [10]. Для боротьби з болем у товстій кишці використовують також прокінетики, аналгетики, опіати, антисекреторні засоби, антидепресанти, антагоністи рецепторів серотоніну (ондансетрон), ефективність яких посилюється за комбінованого застосування.

Папаверин – похідний ізохіноліну, опіоїдний алкалоїд є неселективним інгібітором фосфодіестерази. Особливо ефективний у товстій кишці, практично не має спазмолітичної активності в дванадцятипалій кишці й антральному відділі шлунка. Через неселективність також впливає на судини,

дихальну та сечостатеву системи. Метаболізується в печінці, виводиться нирками, повністю елімінується під час гемодіалізу. Побічна дія та ускладнення: сонливість, головний біль, нудота, диплопія, закреп, пітливість, алергічні реакції; за великих доз чи в разі швидкого внутрішньовенного введення – аритмія, повна або часткова атріовентрикулярна (АВ) блокада, шлуночкові екстрасистолії, фібриляція шлуночків, артеріальна гіпотензія, гіперемія шкіри верхньої частини тулуба. Протипоказання: гіперчутливість до препарату, порушення АВ-провідності, артеріальна гіпотензія, глаукома, тяжка печінкова недостатність, дитячий вік до 1 року.

Мебеверин – міотропний селективний блокатор натрієвих каналів; зменшує проникність клітин посмугованих м'язів для іонів натрію, блокує депо іонів кальцію та зменшує відтік калію із клітини, що не зумовлює гіпотонії посмугованих м'язів кишок і сфінктера Одді. Це спричиняє не лише спазмолітичний, а й прокінетичний ефекти. Метаболізується з утворенням вератрової кислоти та мебеверинового спирту, що забезпечує швидку дію (за 20-30 хв). Ефективність мебеверину підтверджена дослідженнями за участю ≈3,5 тис. хворих. Є найефективнішим при спазмах товстої кишки та жовчних шляхів. Під час застосування мебеверину слід бути обережним під час керування транспортним засобом або роботи з підвищеною концентрацією. Побічна дія та ускладнення: запаморочення, алергічні реакції (кропив'янка, набряк Квінке).

Отилонію бромід є міотропним селективним блокатором кальцієвих каналів, який вибірково впливає на посмуговані м'язи травної системи; практично не абсорбується, 97% виділяється кишками, тому він має виражену місцеву дію. Є найефективнішим за підвищеної активності товстої кишки, а також може використовуватися при спазмах стравоходу, шлунка, тонкої кишки. Ефективність отилонію за синдрому подразненої кишки підтверджена дослідженнями. Побічна дія та ускладнення: алергічні реакції. Протипоказання: підвищена чутливість, глаукома, вагітність.

Пінаверію бромід – міотропний селективний блокатор кальцієвих каналів, що вибірково впливає на посмуговані м'язи органів травлення; абсорбується на 10%, метаболізується та виводиться через печінку, тому є найефективнішим при спазмах кишок і жовчних ходів, посилює дію холінолітиків. Побічна дія та ускладнення: легкі шлунково-кишкові розлади чи шкірні реакції, алергічні прояви (містить жовтий барвник «захід сонця», який може спричинити алергічні реакції, включаючи астму); алергія найчастіше виявляється в хворих, які мають в анамнезі непереносимість аспірину. Протипоказання: гіперчутливість до компонентів препарату, аспірину.

Симптоматична антидепресантна терапія часто потребує використання антидепресантів під контролем психотерапевта, оскільки хвороби товстої кишки характеризуються тривалим перебігом, вираженою інтоксикацією, асенізацією, що зумовлює та закріплює клінічно значимий депресивний синдром. Великі антидепресанти переважно використовуються в половинній дозі впродовж 6 міс під контролем психотерапевта, зокрема флувоксаміну малеат – 100 мг/ніч до зменшення клінічних проявів.

Симптоматичне лікування анемічного синдрому та гіповітамінозів проводиться за тяжкого перебігу, оскільки адекватна ефективна етіотропна та патогенетична протизапальна терапія спричиняють ліквідацію цих проявів, які в цьому контексті можуть слугувати критеріями ефективності. Більшого значення набуває нормалізація кислотної функції шлунка (замісна терапія – за потреби), ферментовидільної функції підшлункової залози (замісна ферментна терапія – за потреби).

Місцева терапія запальних хвороб товстої кишки має допоміжне значення, але може зменшувати певні клінічні симптоми. За сегментарного дистального коліту запропоновано використовувати ректальні свічки з екстрактом беладони, бензокаїном, новокаїном, метилурацилом, обліпиховою олією, комбіновані ліки; пацієнтам із проктитом і проктосигмоїдитом – мікроклізми з розчинами фурациліну, емульсією синтоміцину, срібла протеїнату, екстрактом прополісу. В'яжуючий і адсорбуючий ефекти мають мікроклізми із крохмалем, таніном, відварами звіробою, дубової кори, ромашки. Відновленню епітелію слизової товстої кишки, зменшенню запального процесу сприяють мікроклізми з олією обліпихи чи шипшини, риб'ячого жиру, фітосуміші.

Фізіотерапевтичні методи лікування запальних хвороб товстої кишки також мають допоміжне значення, оскільки переважно використовуються після ліквідації активності запалення (особливо в пацієнтів з імунним компонентом патогенезу запалення). Особливу увагу слід приділяти повному абсолютному виключенню специфічних пухлинних уражень кишки. Не слід використовувати за наявності клінічно вираженого анемічного синдрому. Застосовується електрофорез із препаратами (новокаїн, платифілін, хлорид кальцію, сульфат цинку); індуктотермія, аплікації торфу, озокериту, УВЧ-терапія, сантиметрові хвилі, ультразвукова терапія. Санаторно-курортне лікування проводиться в стадії ремісії запалення в товстій кишці на питних і бальнеологічних курортах.

Показання до хірургічного лікування: клінічно значиме звуження кишки чи її непрохідність, гнійні ускладнення, особливо за умов хвороби Крона товстої кишки (нориці, незагойні анальні тріщини, періанальні абсцеси, внутрішньочеревні абсцеси, перфорація кишки).

Висновки

Діагностика запальних хвороб товстої кишки не має труднощів у випадках спрямованості лікаря та пацієнта на клінічні прояви. Насамперед необхідно виключати пухлини товстої кишки, які належать до найчастіших локалізацій раку та поширеність яких постійно зростає. Ведення пацієнтів із запальними неспецифічними ураженнями товстої кишки потребує використання засобів патогенетичної (похідні 5-АСК, глюкокортикоїди, цитостатики, біологічні препарати) й симптоматичної (спазмолітики, пробіотики, пребіотики, антидіарейні чи послаблювальні) терапії на тлі раціонального режиму та дієти, а в стадії ремісії – фізіотерапевтичних і реабілітаційних заходів. Основне навантаження в діагностиці та лікуванні запальних хвороб товстої кишки припадає на сімейного лікаря й амбулаторне лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Науково-практична конференція з міжнародною участю

IX наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України

«Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»

17-18 червня, м. Дніпро

Місце проведення: діловий центр «Менора»
(вул. Шолом-Алейхема, 4/26).

Науковий керівник – головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор **Ю.М. Степанов**

НАУКОВА ПРОГРАМА

- Особливості ведення пацієнтів із захворюваннями ШКТ в умовах COVID-19
- Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення
- Етіологія та патогенез хвороб органів травлення
- Новітні технології хірургічного лікування патології органів травлення
- Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки
- Передракові стани в гастроентерології та профілактика раку ШКТ
- Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення у дітей
- Гастроентерологічні ускладнення перебігу COVID-19
- Нутриціологія та лікувальне харчування при хворобах органів травлення
- Якість життя пацієнтів із захворюваннями органів травлення
- Питання підготовки та післядипломної освіти фахівців із гастроентерології

Участь у конференції безкоштовна.
По закінченню роботи конференції учасники отримають сертифікати (10 балів) відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446, які враховуються при атестації лікарів.

Оргкомітет
В.І. Діденко, тел.: +380 67 560-12-28; e-mail: vladdidenko23@gmail.com
Н.Г. Гравіровська, тел.: +380 50 134-92-54; +380 98 828-45-47; e-mail: gastro.grav@gmail.com

НОВИНИ МОЗ

Укр їн вийшл з третьої хвилі п ндемії COVID-19

Укр їн вийшл з третьої хвилі п ндемії корон вірусної хвороби (COVID-19). Уже з втр , 8 тр вня, з червоної зони епідемічної небезпеки буде виведен ост ння обл сть – Сумськ .

«Н решті можу конст тув ти, що ми вийшли з третьої хвилі п ндемії. Відз втр в Укр їні не з лишиться жодного регіону з червоним рівнем епідемічної небезпеки. Це були н дзвич йно скл дні дв місяці, проте ми зуміли втрим ти ситу цію під контролем. З кожне життя н ші медики боролися, як н війні, з що їм величезн ш н й подяк », – з зн чив міністр охорони здоров'я Укр їни М ксим Степ нов.

Він н г д в, що в перші тижні третьої хвилі п ндемії розповсюдження вірусу SARS-CoV-2 відбув лося н дшвидкими темп ми, одноч сно ур ж ючи цілі міст . «Щодня я був н зв'язку з лік рями, які повідомляли нові подробиці перебігу з хворюв ння, спричиненого південно фрик нським шт мом SARS-CoV-2, т кож про скл дність лікув ння т непросте одуж ння п цієнтів», – н голосив міністр.

Піковими виявилися кінець березня й поч ток квітня. Одним з основних з вд нь було з безпечення лік рень кр їни киснем. «Потужності н Львівському хімічному з воді не витримув ли, в якийсь момент ч стин виробничих ліній зупинил ся. Проте з ніч вд лося їх відновити. Ми весь тиждень у цілодобовому режимі розподіляли кисень по медичних з кл д х і не з лишили без кисню жодного п цієнт », – кцентув в М. Степ нов.

Міністр н вів прикл д однієї з міських лік рень Київ : до п ндемії з кл д потребув в 3 тони кисню н місяць, під ч с третьої хвилі – 5,5 тон н добу. Н піку епідемії в лік рнях отримув ли лікув ння 44 тисячі п цієнтів, які перебув ли н кисневій тер пії. А ще рік тому потужності всієї кр їни ст новили всього 3,5 тисячі ліжок.

«Ми впор лися. Подол ли чергову хвилю COVID-19, ле поки не вірус SARS-CoV-2», – з ув жив М. Степ нов і з клик в укр їнців продовжу- в ти дотримув тися протиепідемічних пр вил.

За матеріалами прессслужби МОЗ України: https://moz.gov.ua

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково. ***Склад*:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ А16А А02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричинюють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B_{12}). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Оскільки недостатність вітаміну В12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном В12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. *Ниркова недостатність.* Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю. *Печінкова недостатність.* Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. *Пацієнти літнього віку.* Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. *Застосування у період вагітності або годування грудьми.* В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності, а у період годування грудьми можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. *Початкова терапія.* Перорально (всередину): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу вприводовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. *Підтримуюча терапія.* Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в обігу дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметіонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Гептрал® слід виймати з блістера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. ***Діти.*** Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігались біль у животі, астенія, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

Для публікації в спеціалізованих видавництвах, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.

** швидко — протягом 7 днів, надовго — ефект зберігається протягом 3 місяців.

Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. **2.** Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap Res. 1999; 60(6): 335-348. **3.** Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211–215. **4.** Подымова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Человек и Лекарство. — 2010. — С. 70.

За додатковою інформацією звертайтеся до «ТОВ Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80.

UKR2187888

Реабілітація хворих із хронічною патологією печінки, які перенесли COVID-19

Л.Л. Пінський

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) стала безпрецедентним викликом для лікарів усіх спеціальностей, адже, як виявилося, ця підступна інфекція здатна спричиняти поліорганні ураження та виникнення ускладнень не тільки в гострій фазі захворювання, а й у період реконвалесценції. Особливо небезпечним COVID-19 є для тих категорій пацієнтів, які мають хронічні соматичні захворювання; саме вони закономірно потребують пріоритетної уваги фахівців на етапі реабілітації. Про практичні аспекти ведення пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП), які перенесли COVID-19, під час IX Всеукраїнського конгресу «Профілактика. Антейджинг. Україна» (3-5 березня) докладно розповів професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Леонід Леонідович Пінський.

Головними групами пацієнтів, які потребують реабілітаційних заходів після COVID-19, є постреанімаційні хворі будь-якого віку, особи похилого віку з численною коморбідною патологією, пацієнти з тяжким преморбідним фоном (незалежно від віку), хворі на медикаментозний гепатит, який виник при лікуванні коронавірусної інфекції, а також пацієнти, котрі потребують імунореабілітації. Слід зазначити, що після перенесеної COVID-19 у пацієнтів можуть спостерігатися численні симптоми, пов'язані з попередніми та поточними респіраторними дисфункціональними розладами, а також із кардіопатіями, ураженнями центральної та периферичної нервової системи, міопатіями й невропатіями, тривалою іммобілізацією, когнітивними розладами, психічними проблемами, патологією шлунково-кишкового тракту, включаючи печінкові розлади тощо (Iannaccone S. et al., 2020). Наразі існують дві основні моделі реабілітації хворих, які перенесли COVID-19. Перша з них передбачає створення спеціалізованих постковідних центрів зі штатом пульмонологів, кардіологів, неврологів, гастроентерологів, імунологів, психіатрів, фізіотерапевтів тощо, друга – тематичне вдосконалення для фахівців уже наявних реабілітаційних і медичних спеціалізованих центрів. Вочевидь, друга модель є менш вартісною й ефективнішою, тому що кожен фахівець може зосередити зусилля на реабілітаційних заходах, спрямованих на відновлення найбільш ураженої системи органів конкретного пацієнта, котрий переніс COVID-19.

Із-поміж низки клінічних проблем, з якими стикаються лікарі на етапі ведення пацієнтів із COVID-19 і на етапі їхньої реабілітації, величезне значення мають саме порушення функцій печінки. Вважається, що основний механізм ушкодження печінки при COVID-19 є імуноопосередкованим і полягає в істотному збільшенні продукції прозапальних цитокінів, а також у розвитку синдрому системної запальної відповіді. Вірус SARS-CoV-2, крім холангіоцитів, здатний безпосередньо інфікувати печінкові клітини та спричиняти цитоліз і масивний апоптоз гепатоцитів. Характерною гістологічною ознакою ураження тканини печінки при інфікуванні SARS-CoV-2 було виявлення двоядерних гепатоцитів (Wang Y. et al., 2020). При автопсії тіл пацієнтів, які померли від COVID-19, у печінці були виявлені численні тромбоцитарно-фібринозні мікротромби в печінкових синусоїдах, центральних і портальних венах печінки, а також змішані макровезикулярний і мікровезикулярний стеатоз, гістіоцитарна гіперплазія, ішемічний тип некрозу печінки разом із крововиливами в III зоні печінкових часточок (Zhao C.L. et al., 2020).

Ураження печінки, пов'язане з COVID-19, закономірно може мати тяжчі наслідки в пацієнтів з уже наявними захворюваннями печінки, як-от неалкогольна жирова хвороба печінки та супутня метаболічна патологія. При аналізі історій хвороби 5771 дорослого пацієнта з пневмонією на тлі COVID-19 було встановлено підвищення рівнів аспартатамінотрансферази (АСТ) на початку захворювання; цей показник був достовірним прогностичним маркером високої смертності. Активність аланінамінотрансферази (АЛТ) була помірно збільшена за тяжкого перебігу. Рівні лужної фосфатази (ЛФ) помірно збільшувалися під час госпіталізації (Guan W.J. et al., 2020). Отримано дані про те, що за тяжкого перебігу COVID-19 порушення функції печінки спостерігалося в переважної більшості (93,4%) пацієнтів (Cai Q. et al., 2020).

Дуже важливим із практичної точки зору є питання про те, які саме ліки, що застосовуються при COVID-19, можуть індукувати розвиток медикаментозного гепатиту. Встановлено, що гепатотоксичність можуть виявляти противірусні препарати, антибіотики, певні рослинні препарати, а також парацетамол і нестероїдні протизапальні препарати (особливо в разі перевищення терапевтичних доз). Знеболювальний і жарознижувальний засіб центральної дії парацетамол при застосуванні у високих дозах здатний зумовлювати «парацетамоловий гепатит», предиктором розвитку якого, до речі, є дефіцит адеметіоніну в гепатоцитах. Саме тому під час призначення парацетамолу пацієнтам із ХЗП (особливо з неалкогольним стеатогепатитом – НАСГ) варто заздалегідь подбати про відновлення концентрації адеметіоніну в гепатоцитах, наприклад, шляхом паралельного призначення препарату Гептрал® – аналога ендогенного адеметіоніну, що чинить цитопротекторну дію. На тлі застосування у хворих на COVID-19 інноваційного інгібітора РНК-залежної РНК-полімерази фавіпіравіру часто спостерігалося підвищення рівнів АСТ й АЛТ, а також розвиток диспептичних явищ (нудота, блювання, діарея) (Dong L. et al., 2020). Токсичний вплив на печінку здатний чинити й інгібітор вірусної РНК-полімерази ремдесивір. На тлі призначення тоцилізумабу (рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора ІЛ-6) із метою лікування цитокінового шторму при COVID-19 часто спостерігається безжовтяничне підвищення активності АЛТ, тому за такої терапії необхідно здійснювати біохімічний моніторинг маркерів цитолізу (Genovese M.C. et al., 2017). Слід пам'ятати, що тоцилізумаб протипоказаний пацієнтам із декомпенсованим цирозом печінки, нейтропенією та тромбоцитопенією, а також про те, що цей препарат має здатність індукувати реактивацію хронічного гепатиту В (Chen L.F. et al., 2017). Реактивація вірусних гепатитів В та С можлива й після лікування кортикостероїдами; для її своєчасного виявлення слід визначати рівні ДНК HBV і РНК HCV у крові пацієнта за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції.

Факторами, що підвищують чутливість печінки до лікарських засобів і збільшують імовірність розвитку медикаментозного гепатиту, вважаються (Andrade R.J. et al., 2005):

- похилий вік – можливий частий розвиток дозозалежних медикаментозних гепатитів із синдромом холестазу;
- молодий вік – можлива поява симптомів ідіосинкразійного медикаментозного гепатиту автоімунної етіології (сенсибілізація до гаптенів);
- НАСГ – захворювання, що вважається провідним предиктором розвитку медикаментозних гепатитів.

Для пацієнтів із НАСГ характерний тяжкий і агресивний перебіг COVID-19, оскільки вони дуже часто мають коморбідні захворювання, як-от цукровий діабет, гіпертензія й ожиріння, котрі додатково підвищують цей ризик. Наявність НАСГ як головного предиктора розвитку медикаментозного токсичного гепатиту є сприятливим фактором у підвищенні інтенсивності цитолізу та холестазу під час лікування COVID-19 (Boettler T. et al., 2020).

Реальною можливістю запобігти появі в пацієнтів із ХЗП (зокрема, з НАСГ) медикаментозного гепатиту під час інтенсивної фармакотерапії COVID-19 і зменшити тяжкість його перебігу є гепатопротекція, спрямована на зниження активності цитолізу та холестазу. Щоб визначити показання до проведення гепатопротекції у хворих на COVID-19, іще на попередньому етапі перед лікуванням варто відповісти на запитання про наявність у конкретного пацієнта хронічної патології печінки (хронічні вірусні гепатити, НАСГ, гемохроматоз, фіброз і цироз печінки) та проаналізувати функціональний стан органа за допомогою NASH-фібротесту. Протягом лікування COVID-19 слід ураховувати ймовірний токсичний вплив на печінку противірусних, антибактеріальних і протигрибкових препаратів, а також здійснювати моніторинг показників цитолітичного та холестатичного синдромів (визначення рівнів АСТ, АЛТ, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) та ЛФ) і показників білковосинтетичної функції печінки (загальний білок, альбумін, глобуліни). Згодом варто продовжувати моніторинг рівнів АЛТ, АСТ, ГГТП і показників протеїнограми з метою своєчасного діагностування медикаментозного гепатиту. Крім того, слід пам'ятати про ймовірність реактивації хронічних вірусних гепатитів В та С унаслідок проведення імуносупресивної терапії.

Ключове значення в запобіганні виникненню медикаментозного гепатиту має оцінка стану печінки ще до призначення противірусних препаратів; також варто намагатися підбирати лікарські засоби з мінімальною гепатотоксичністю та звертати увагу на своєчасну компенсацію зниженої концентрації адеметіоніну в гепатоцитах. Вирішення останнього завдання вже протягом багатьох років здійснюється шляхом застосування природного адеметіоніну в складі препарату Гептрал®. Під час застосування багатьох лікарських засобів використання адеметіоніну (Гептрал®) знижує біохімічні маркери цитолізу (АЛТ, АСТ) і холестазу (ГГТП та ЛФ), запобігаючи в такий спосіб можливому прогресуванню фіброзних змін у тканині печінки (Vincenzi B. et al., 2018). Варто чітко розуміти, що за своїм статусом Гептрал® являє собою лікарський засіб, зареєстрований саме для лікування захворювань печінки, які перебігають із синдромом внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ), на відміну від низки дієтичних добавок, рекомендації до споживання котрих апріорі не передбачають лікувальної мети.

Відомо, що приблизно у 80% пацієнтів із ХЗП, які перебігають із холестатичним синдромом, спостерігається такий симптом, як патологічна втома (Swain M.G., 2006), при цьому в патогенезі виникнення патологічної втоми й іншої неспецифічної симптоматики (депресія, тривожність, порушення сну, поведінкові розлади тощо) при патології печінки ключова роль належить збільшенню продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ФНП, ІЛ-6) і змін у передачі нервових сигналів за віссю «печінка – мозок» (D'Mello C., Swain M., 2017). Слід зазначити, що перебіг COVID-19 також характеризується значним збільшенням продукції зазначених прозапальних цитокінів; патологічна втома є яскравим симптомом як гострої фази цієї інфекції, так і постковідного синдрому. Відомо, що при захворюваннях печінки з ВПХ дефіцит адеметіоніну також спричиняє розвиток патологічної втоми та когнітивних розладів (Губергриц Н.Б. и соавт., 2014) через зниження активності трансметилювання та зменшення синтезу нейромедіаторів. Отже, в цих клінічних ситуаціях обґрунтованою є замісна терапія за допомогою призначення препарату Гептрал®. Фактично Гептрал® має подвійний фокус дії на вісь «печінка – мозок». По-перше, завдяки відновленню синтезу глутатіону, фосфатидилхоліну й таурину він забезпечує відповідно антиоксидантну та дезінтоксикаційну дії, відновлює структуру мембран гепатоцитів і сприяє виведенню токсичних жовчних кислот. По-друге, завдяки позитивному впливу на синтез нейромедіаторів адеметіонін зменшує симптоми патологічної втоми (Губергриц Н.Б. и соавт., 2014; Saigal S. et al., 2019).

Гептрал® характеризується високим рівнем терапевтичної активності за рахунок швидкого включення в біохімічні реакції та метаболічні процеси в організмі. Ін'єкційна форма препарату Гептрал® має майже 100% біодоступність, а при внутрішньом'язовому введенні в кров всмоктується 96% адеметіоніну. При пероральному прийомі препарату Гептрал® (таблетки) всмоктування діючої речовини відбувається в тонкій кишці; адеметіонін метаболізується та починає працювати вже при першому проходженні через печінку. Доцільно проводити ступінчасту терапію препаратом Гептрал®, яка передбачає спочатку його внутрішньовенне або внутрішньом'язове введення в дозі 500-1000 мг/добу (протягом 2 тиж), згодом – перехід на прийом у формі таблеток по 500 мг (2-3 таблетки/добу) протягом іще 2 міс або довше.

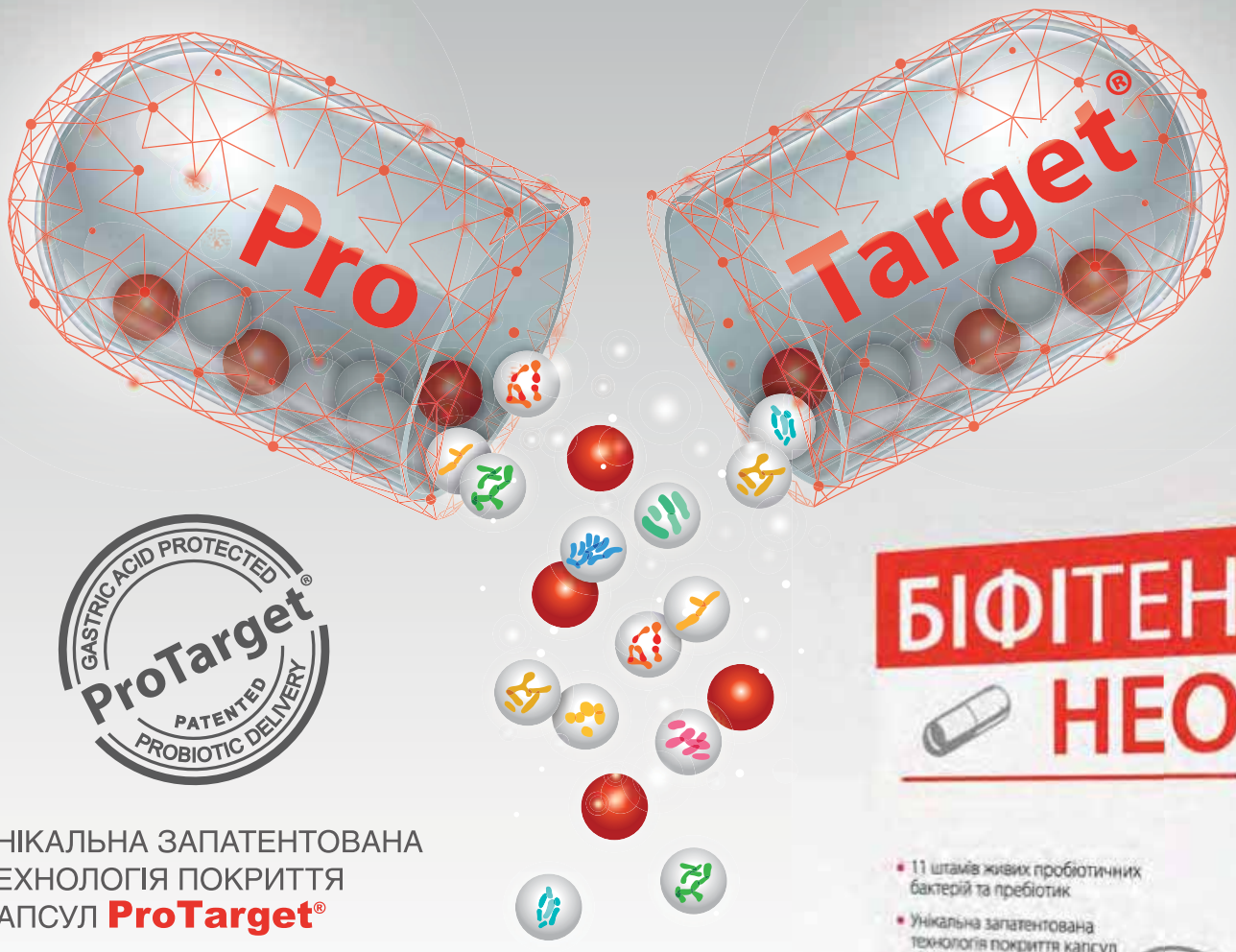
Отже, Гептрал® (адеметіонін) чинить комплексну дію в терапії захворювань печінки з ВПХ, адже механізм його дії спрямований як на патогенетичні ланки ураження печінки, так і на розвиток патологічної втоми (Noureddin M. et al., 2020). Клінічний ефект лікування препаратом Гептрал® є досить швидким: зменшення біохімічних клінічних маркерів цитолізу та холестазу, а також патологічної втоми може спостерігатися вже через тиждень після початку терапії (Noureddin M. et al., 2020; Frezza M. et al., 1990). Досягнутий клінічний ефект терапії препаратом Гептрал® є стійким після її припинення (Барановский А.Ю. и соавт., 2010) і може забезпечувати покращення прогнозу (Mato et al., 1999). Завдяки цим перевагам застосування препарату Гептрал® як гепатотропного буде затребуваним на етапі реабілітації пацієнтів із ХЗП із ВПХ і холестатичним варіантом медикаментозного гепатиту, які перенесли COVID-19.

Підготувала ***Вікторія Новікова***

ПРИЙМАЄШ АНТИБІОТИК – ВІЗЬМИ СИНБІОТИК

БІФІТЕН НЕО

11 ШТАМІВ ЖИВИХ ПРОБІОТИЧНИХ БАКТЕРІЙ ТА ПРЕБІОТИК



GASTRIC ACID PROTECTED ProTarget® PATENTED PROBIOTIC DELIVERY

- УНІКАЛЬНА ЗАПАТЕНТОВАНА ТЕХНОЛОГІЯ ПОКРИТТЯ КАПСУЛ **ProTarget®**
- ВИСОКА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРОБІОТИЧНИХ БАКТЕРІЙ.
- ЗРУЧНИЙ РЕЖИМ ПРИЙОМУ

Valartin pharma | Valeo artis
Мистецтво творити здоров´я
www.valartin.com

Склад: 1 капсула містить: *основні речовини:* ліофілізовані пробіотичні бактерії одинадцяти (11) штамів, не менше – 5,0 x 10^9 КУО (*Lactobacillus rhamnosus; Lactobacillus casei; Lactobacillus plantarum; Lactococcus lactis; Bifidobacterium longum; Bifidobacterium bifidum; Streptococcus thermophilus; Bifidobacterium lactis; Lactobacillus acidophilus; Lactobacillus salivarius; Lactobacillus bulgaricus*). **Рекомендації щодо застосування:** за рекомендацією лікаря в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело живих штамів пробіотичних бактерій та пребіотику з метою регуляції діяльності шлунково-кишкового тракту при порушенні балансу мікрофлори кишечника (дисбактеріозі): внаслідок кишкових інфекцій бактеріального і вірусного походження, функціональних розладах кишечника (діареї, закрепах); під час або після антибіотикотерапії и пригніченні імунітету, порушенні обміну речовин, алергічних проявах; при погіршенні якості харчових продуктів і питної води, незбалансованому харчуванні і переїданні, дії несприятливих чинників довкілля, фізичному та емоційному стресі, різкій зміні кліматичних та часових поясів, перебуванні в екстремальних умовах. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим і дітям віком від 3-х років і старше по 1-2 капсули 1 раз на добу під час їди в залежності від тяжкості симптомів. Тривалість прийому до 10 днів. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого з компонентів. Не є лікарським засобом! **Форма випуску:** капсули масою 428 mg (мг) ± 5,0 %. **Умови зберігання:** зберігають в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Не потребує зберігання в холодильнику. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна, 08135, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60; тел./факс: (044) 454-72-92. ТУ У 10.8-38466809-002:2014. Скорочена версія тексту маркування. Інформація призначена для працівників охорони здоров'я.

М.М. Кочуєва, д.м.н., професор, кафедра внутрішньої медицини; **І.І. Грек**, кафедра загальної і клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

Терапевтичний потенціал синбіотика при антибактеріальній терапії респіраторних інфекцій

М.М. Кочуєва

І.І. Грек

Антибіотики є однією з найширше застосовуваних груп лікарських препаратів, які використовуються в різних галузях медицини та складають до 70% від обсягу призначень ліків [1, 2]. Водночас слід розуміти, що антибіотики – важливий компонент у лікуванні багатьох захворювань, але він може зумовлювати тяжкі побічні ефекти [3-6].

Відповідно до результатів численних досліджень визначено, що ця група лікарських препаратів використовується найбільш нераціонально [3-10]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 75% антибіотиків використовуються з порушенням настанов інструкції щодо їхнього застосування; це сприяє збільшенню частоти побічних і токсичних реакцій, зростанню бактеріальної резистентності, подовженню часу перебування на лікарняному [11-12], що стає причиною призначення лікарських засобів для усунення ятрогенних наслідків неправильного обрання та нераціонального застосування антибактеріальних препаратів (пребіотики, пробіотики, синбіотики, симбіотики) [3, 6, 13-18].

Серед побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів найчастіше зустрічаються ефекти, зумовлені їхніми фармакологічними властивостями під час використання в терапевтичній дозі [11-12]. Так, у прямій залежності від фармакологічних властивостей антибіотиків знаходиться розвиток дисбіозу. В результаті антибактеріальної терапії порушуються нормальні екологічні умови існування природної мікрофлори організму, що часто спричиняє порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ): болі в животі, нудоту, закрепи, діарею тощо. Найчастіше пацієнти скаржаться на дискомфорт у животі та діарею [3, 6, 14, 17, 18]. Частота розвитку антибіотик-асоційованої діареї (ААД), за даними різних авторів, є різною та може досягати 40% [19-22]. Симптоми ААД можуть варіювати від легких і самовиліковних проявів діареї до тяжкого варіанту псевдомембранозного коліту, спричиненого *C. difficile*. Серед універсальних засобів боротьби з ААД залишаються пробіотики, пребіотики та їхні комбінації [16, 19, 21].

Таблиця 1. **Склад мікрофлори товстої кишки здорової людини [23]**

Мікроорганізм	КУО/г фекалій
Біфідобактерії	10^8-10^{10}
Лактобактерії	10^7-10^8
Бактероїди	10^7-10^9
Пептококи та пептострептококи	10^5-10^6
E. coli типові	10^7-10^8
E. coli лактозонегативні	10^6-10^7
E. coli гемолітичні	не має бути
Ентерококи	10^5-10^7
Стафілокок сапрофітний	до 10^4
Clostridium spp.	до 10^5
Гриби роду *Candida*	до 10^4
Proteus spp.	до 10^3

На сьогодні відомо декілька механізмів дії пробіотиків, що дозволяють пояснити їхні ефекти в лікуванні ААД. Так, продемонстровано, що призначення пробіотиків супроводжується зменшенням колонізації ШКТ патогенними мікроорганізмами. Низка пробіотиків у процесі свого росту продукують кислоти, що знижують pH кишкового вмісту та пригнічують розмноження частки патогенів, зокрема гемолітичної *E. coli*. Крім того, низка штамів пробіотиків прямо продукує антимікробні сполуки. Важливою є також здатність пробіотиків брати участь в усіх метаболічних процесах, стимуляції активності ферментних систем, регуляції процесів перетравлення їжі. Особливо корисна імуномодулювальна дія пробіотиків, спрямована на гармонізацію всіх гомеостатичних систем. Найвираженіші ефекти пробіотиків розповсюджуються на мікробіоценоз кишечнику (табл. 1) [13-15, 17-19, 21].

Таблиця 2. **Характеристика обстежених пацієнтів**

Критерій	Кількість пацієнтів, абс. (%)	
	1 група (основна)	2 група (порівняння)
Вік, років	38,3±5,4	39,1±4,7
Стать, ч/ж	14/11	12/13
Гострий гнійний бронхіт	5 (20%)	3 (12%)
Загострення хронічного бронхіту	10 (40%)	9 (36%)
Гострий гнійний синусит	3 (12%)	4 (16%)
Гострий тонзиліт	7 (28%)	9 (36%)

Пребіотики – неперетравлювані харчові інгредієнти, котрі в незмінному вигляді досягають товстої кишки, де вибірково стимулюють ріст і життєдіяльність корисних біфідо- та лактобактерій.

Що стосується використання пребіотиків з метою профілактики розвитку ААД, то схожих клінічних досліджень проведено значно менше. В одному з останніх авторитетних систематичних оглядів Кокранівської спільноти лише наявна інформація про ефекти використання пребіотиків у дітей з харчовою алергією й атопічним дерматитом. Однак за допомогою низки раніше опублікованих робіт продемонстровано, що різні олігосахариди (галакто-, фруктоолігосахариди) можуть сприяти зростанню нормальної кишкової флори [17, 18].

Синбіотики – препарати, які містять одночасно пробіотик і відповідний цьому виду бактерій пребіотик, що забезпечує їхній синергізм; при цьому синбіотичний продукт демонструє як пребіотичні, так і пробіотичні ефекти [16, 17]. Недостатнє вивчення ефективності синбіотичної терапії у хворих з ААД і малочисельність досліджень цього питання стали приводами для проведення нами випробування, метою якого була оцінка клініко-лабораторної ефективності призначення синбіотика (дієтичної добавки Біфітен Нео) хворим з респіраторною патологією, котрі приймали антибіотики, для профілактики розвитку ААД.

Матеріали та методи

До випробування було залучено 50 хворих з бактеріальною респіраторною патологією (гострий гнійний бронхіт, загострення хронічного бронхіту, гострий синусит, гострий тонзиліт) віком від 25 до 50 років, які отримували антибіотикотерапію (препарати амінопеніцилінового ряду до 10 днів).

Критерії виключення з дослідження: вагітність, період лактації та годування грудьми, наявність інфекційного захворювання чи стану,

Таблиця 3. **Динаміка клінічного стану хворих у групах у процесі лікування**

Скарги	Кількість пацієнтів, абс. (%)			
	1 група (основна)		2 група (порівняння)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Усього	11 (44)*	5 (20)*#	9 (36)*	25 (100)*#
Дискомфорт у животі	10 (40)*	4 (16)*	7 (28)*	21 (84)*#
Бурчання в животі	10 (40)*	5 (20)*#	9 (36)*	20 (80)*#
Гіркота в роті	0	1 (4)	1 (4)	3 (12)
Відрижка	3 (12)	0	2 (8)*	6 (24)*
Метеоризм	4 (16)	1 (4)#	5 (20)*	13 (52)*#
Закрепи	0	0	1 (4)	0
Діарея	0	1 (4)#	0*	9 (36)*#
Нудота	0	0	0	3 (12)
Біль (періодичний) у животі	0	0#	0*	10 (40)*#

*Примітки: * – індекс достовірних відмінностей у межах групи до та після лікування; # – індекс достовірних відмінностей між групами після лікування.*

Продовження на стор. 62.

М.М. Кочуєва, д.м.н., професор, кафедра внутрішньої медицини; **І.І. Грек**, кафедра загальної і клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

Терапевтичний потенціал синбіотика при антибактеріальній терапії респіраторних інфекцій

Продовження. Початок на стор. 61.

Таблиця 4. **Розподіл пацієнтів за ступенем дисбактеріозу до та після лікування**

Ступінь дисбіозу	Кількість пацієнтів, абс. (%)			
	1 група (основна)		2 група (порівняння)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Не виявлено	4 (16)*	11 (40)*#	3 (4)	0#
I	18 (72)*	13 (52)*#	20 (72)*	4 (16)*#
II	3 (12)	1 (8)#	2 (24)*	11 (44)*#
III	0	0#	0*	10 (40)*#

*Примітки: * – індекс достовірних відмінностей у межах групи до та після лікування; # – індекс достовірних відмінностей між групами після лікування.*

Таблиця 5. **Порівняння стану мікробіоти кишечнику пацієнтів до та після лікування**

Мікроорганізми	Кількість мікробних клітин в 1 г фекалій (КУО/г)			
	1 група (основна)		2 група (порівняння)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Біфідобактерії, $\times 10^9$	2,28±0,74*	3,61±0,52*#	2,34±0,47*	0,49±0,80*#
Лактобактерії, $\times 10^7$	5,17±3,72*	7,10±4,13*#	5,34±4,01*	2,71±1,22*#
E. coli типові, $\times 10^7$	3,22±0,71	2,11±0,48	3,75±0,55*	1,86±0,90*
E. coli лактозонегативні, $\times 10^6$	2,12±0,42	2,01±0,92#	2,77±0,58*	4,31±0,74*#
E. coli гемолітичні, $\times 10^4$	0	0#	0*	4,15±1,78*#
Ентерококи, $\times 10^6$	2,72±0,59	4,12±0,99#	2,54±0,47*	1,19±0,75*#
Стафілокок сапрофітний, $\times 10^4$	5,86±0,6	6,01±0,18#	5,42±0,47*	3,12±0,66*#
Clostridium spp., $\times 10^4$	2,75±0,95	3,09±1,16#	2,99±0,77*	6,85±1,54*#
Гриби роду *Candida*, $\times 10^3$	3,81±0,67	4,52±0,54	3,15±0,53	4,99±0,66
Proteus spp., $\times 10^3$	3,52±0,48	1,81±0,53#	3,7±0,44	4,82±0,68#

*Примітки: * – індекс достовірних відмінностей у межах групи до та після лікування; # – індекс достовірних відмінностей між групами після лікування.*

за якого необхідний тривалий прийом антибіотика, онкологічні захворювання, інші респіраторні захворювання, терапія антибіотиками впродовж останніх 6 міс, наявність в анамнезі інформації про реакції гіперчутливості до досліджуваних препаратів або їхніх складових, тяжкі порушення стану органів дихання, що потребують госпіталізації, потреба в кисневій терапії, тяжкі захворювання серцево-судинної системи, ШКТ, печінки, нирок, цукровий діабет, психічні розлади. Від усіх пацієнтів отримано інформовану згоду на участь у дослідженні. Рандомізацією у співвідношенні 1:1 хворих розподілили на групи: 1 група (25 осіб) з першого дня антибіотикотерапії вживала синбіотик Біфітен Нео (по 2 капсули 1 р/добу протягом 10 днів), 2 група (25 осіб) отримувала тільки антибактеріальну терапію. Під час дослідження пацієнти не приймали інші про-, пре- та синбіотики.

Комплексне клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів проводилося до початку терапії, а також після закінчення курсу лікування. Під час першого та останнього відвідувань збирали анамнез, проводили оцінку поточного загального стану пацієнта, виявляли скарги, здійснювали фізикальне обстеження, забір крові для проведення загальноклінічного, біохімічного й імунологічного аналізів. Дослідження фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів передбачало визначення фагоцитарного індексу як кількості нейтрофілів, що брали участь у процесі фагоцитозу (у відсотках від загальної кількості гранулоцитарних нейтрофілів крові), а також фагоцитарного числа як середньої кількості мікробних клітин, поглинених однією фагоцитуючою клітиною (в умовних одиницях), оцінку окислювально-відновлювальної активності нейтрофілів (НСТ-тест) та активності внутрішньоклітинних ферментних систем гранулоцитарних нейтрофілів (СЦК). Також пацієнтам проводили бактеріологічне дослідження кишкової мікрофлори. Показником стану біоценозу кишечнику був уміст нормальної та умовно-патогенної флори, виражений у десятковому логарифмі колонієутворювальних одиниць (КУО/г).

Критерії ефективності застосування Біфітен Нео: позитивна динаміка клінічних симптомів з боку ШКТ або відсутність таких, відсутність розвитку ААД, позитивна динаміка бактеріологічного дослідження випорожнень й імунологічних показників крові.

Результати й обговорення

Характеристику пацієнтів з урахуванням статі, віку та розподілу нозологій, за якими вони отримували антибактеріальну терапію, наведено в таблиці 2.

У майже 40% хворих в обох групах до початку лікування виявлено диспепсичний (гіркота в роті, відрижка) й інтестинальний (дискомфорт, бурчання в животі, метеоризм, схильність до закрепів) синдроми. Частоту наявності скарг, що відображають клінічні прояви кишкової диспепсії, а також динаміку клінічного стану хворих в групах у процесі лікування, наведено в таблиці 3.

У результаті проведеного лікування серед пацієнтів, які отримували синбіотик, спостерігалося достовірне зниження загальної кількості скарг у 2,2 разу порівняно з початком терапії, зокрема, зменшення кількості випадків відчуття дискомфорту та бурчання в животі у 2,5 та 2 рази відповідно (p<0,05). Усі пацієнти, які не отримували синбіотик у процесі лікування, мали скарги з боку ШКТ після курсу антибіотикотерапії: у них спостерігалося достовірне збільшення скарг на дискомфорт і бурчання в животі та метеоризм (p<0,05). 36% пацієнтів групи порівняння мали ознаки ААД (у групі втручання – 4%); 40% – больові відчуття в животі, чого не було визначено в групі Біфітену Нео (p<0,05) (рис. 1).

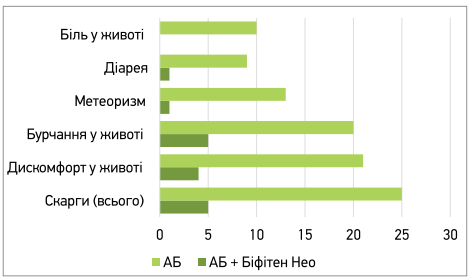


Рис. 1. Характер розподілу скарг у досліджуваних групах після лікування (p<0,05)

Серед усіх обстежених пацієнтів виявлені порушення мікробіоценозу кишечнику до лікування: в 76% випадків визначено I ступінь дисбактеріозу, в 10% випадків – II ступінь дисбактеріозу. Хворих з III ступенем дисбіотичних порушень виявлено не було. Після лікування дисбіотичні порушення серед усіх пацієнтів були розподілені так: I ступінь – 34%, II ступінь – 24%, III ступінь – 20%. Розподіл хворих за ступенем дисбіотичних порушень у групах обстеження до лікування та після проведеної терапії наведено в таблиці 4.

У більшості пацієнтів основної групи в результаті проведеного лікування стан мікробіоценозу кишечнику нормалізувався або відбулося зменшення ступеня дисбіозу. Після лікування в 1-й групі залишалися 14 осіб з дисбіотичними порушеннями: в 13 пацієнтів зберігалися розлади I ступеня, в 1 хворого – порушення II ступеня. В 2-й групі після лікування всі пацієнти мали дисбіотичні розлади, причому кількість дисбіозу I ступеня була в 3,25 разу нижчою, ніж в основній групі; 10 (40%) хворих мали III ступінь порушення біоценозу (рис. 2).

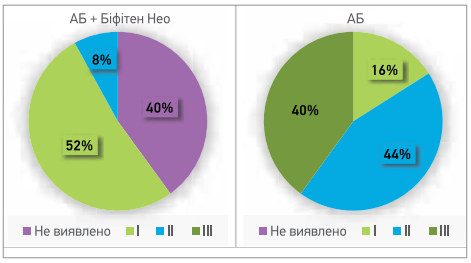


Рис. 2. Розподіл дисбіозу різного ступеня в досліджуваних групах після лікування (p<0,05)

Вивчення стану мікробіоти кишечнику в обстежених осіб продемонструвало відсутність у них виражених дисбіотичних порушень до початку антибактеріальної терапії. Не було значного дефіциту біфідофлори, лактобактерій і порушення співвідношення з групою умовно-патогенних мікробів (табл. 5).

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що в пацієнтів основної групи, незважаючи

на отримувану антибіотикотерапію, спостерігалося статистично значиме зростання біфідо- та лактобактерій; своєю чергою, не відбулося нарощування кількості умовно-патогенної мікрофлори. Крім того, пацієнтів основної групи, які не мали порушень біоценозу, було в 2,75 разу більше, ніж перед початком терапії (рис. 3).

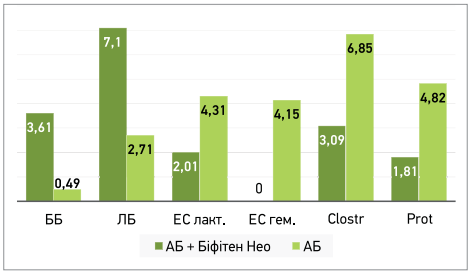


Рис. 3. Стан мікробіоценозу кишечнику в хворих досліджуваних груп після лікування, КУО/г (p<0,05)

Порівняння показників мікробіоценозу кишечнику пацієнтів досліджуваних груп продемонструвало, що вміст біфідо- та лактобактерій, а також сапрофітного стафілокока й ентерококів після лікування в основній групі значимо перевищував такі показники в групі порівняння (p<0,05); це свідчить про ефективне відновлення нормофлори при вживанні синбіотика. Натомість у групі порівняння спостерігалося значне зниження біфідо- та лактобактерій як щодо основної групи, так і щодо стану мікробіому до лікування (p<0,05). Якісний склад мікроорганізмів кишечнику в цій групі змінився в бік переважання умовно-патогенних мікроорганізмів; порівняно з основною групою відбулося достовірне зростання кишкової палички зі зміненими ферментативними властивостями (*E. coli* лактозонегативні), *Clostridium spp.* і *Proteus spp.* (p<0,05). Негативними ознаками серед пацієнтів групи порівняння була поява в калі гемолітичного штаму *E. coli* та значне зниження рівнів ентерококів і сапрофітного стафілокока порівняно з основною групою (p<0,05).

Особливе місце займають можливості синбіотиків впливати на імунологічне відновлення організму за допомогою таких фізіологічних процесів, як підвищення функціональної здатності фагоцитуючих клітин і цитостатичної активності макрофагів, стимуляція асоційованої з кишечником лімфоїдної тканини і вплив на імунокомпетентні Т- і В-клітини [24-30]. Саме тому одне із завдань нашого дослідження – оцінка клітинної ланки імунної системи до та після лікування (табл. 6).

У динаміці після лікування в основній групі спостерігали достовірне збільшення кількості нейтрофілів, що вступили у фагоцитоз, а також достовірне підвищення здатності фагоцитів поглинати і перетравлювати бактерії, що свідчило про більш високу їхню функціональну активність, однак цифри за цими показниками були в референтних межах. Схожа тенденція прослідковувалася і щодо окисно-відновлювальної та ферментативної СЦК: група пацієнтів, яка приймала синбіотик, мала достовірне збільшення відновлювальної здатності порівняно з початковим показником і групою порівняння після терапії (рис. 4). У групі пацієнтів, котрі не отримували Біфітен Нео, спостерігали

Таблиця 6. **Динаміка імунологічних показників**

Показник	1 група (основна)		2 група (порівняння)		Референтні значення
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Лімфоцити (10^9), кл/л	29,2±4,1	30,1±3,4	28,4±7,8	26,2±4,8	19-37
CD4+, %	29,2±1,18*	37,5±1,09*	31,4±1,76	37,2±2,2	30-40
CD8+, %	22,7±1,27	20,1±1,48	22,34±1,34	22,5±1,62	15-20
CD4+/CD8+	2,01±0,17	2,22±0,23	1,98±0,1	2,02±0,15	2-3
Фагоцитарний індекс	81,51±4,86*	86,3±3,1*#	82,72±6,58	82,2±4,21#	70-90
Фагоцитарне число	3,07±0,44*	3,81±0,26*#	2,93±0,35	3,11±0,18#	2,5-4,0
НСТ-тест, %	7,21±1,01*	8,65±0,76*#	7,08±1,22	7,57±0,84#	5-10
СЦК, ум. од.	1,11±0,82*	1,42±0,41*	1,25±0,77	1,32±0,62	1,3-1,8

*Примітки: * – індекс достовірних відмінностей у межах групи до та після лікування; # – індекс достовірних відмінностей між групами після лікування.*

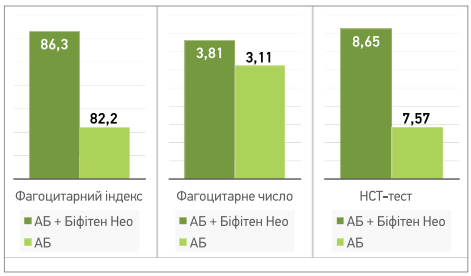


Рис. 4. Рівні окремих імунологічних показників у групах пацієнтів після лікування (p<0,05)

зниження фагоцитарного індексу та незначне підвищення фагоцитарного числа, що свідчило про погіршення здатності нейтрофілів до фагоцитозу.

Під час аналізу показників клітинного імунітету в групі втручання (група Біфітену Нео) було виявлено наростання відносного вмісту Т-хелперів, окрім того, відбулася нормалізація кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+), проте їхній уміст все одно не перевищував референтних значень. Ці зміни показників імунного статусу свідчили про те, що продовжується активація клітинної ланки імунної системи для забезпечення протиінфекційного імунітету. В цій групі відбувалося зменшення підвищеної кількості В-клітин, тоді як у контрольній групі вона дещо зростала. Це могло свідчити про те, що при вживанні комплексу Біфітен Нео не відбувалося подальшої стимуляції утворення В-лімфоцитів у відповідь на розвиток кишкової інфекції. Імунорегуляторний індекс залишався в межах референтних значень, проте зростав, що також свідчило про тенденцію до нормалізації реакцій імунної системи.

Отже, отримані результати свідчать про те, що застосування синбіотика Біфітен Нео в комплексній терапії пацієнтів, котрі отримували антибактеріальну терапію препаратами амінопеніцилінового ряду, супроводжувалося вираженішою редукцією клінічних симптомів, ефективнішим відновленням мікрофлори кишечнику та нормалізацією функцій клітинної ланки імунної системи.

Виявлений нами виражений клінічний ефект синбіотика Біфітен Нео зумовлений тим, що до його складу входять ліофілізовані пробіотичні бактерії 11 штамів у кількості не менше $5{,}0\times10^9$ КУО (*Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Lactococcus lactis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium bifidum, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus bulgaricus*) і пребіотичний компонент – олігофруктоза. Унікальна запатентована технологія покриття капсул ProTarget® захищає вміст капсули від впливу низького рівня pH шлункового соку, руйнівного впливу травних ферментів і солей жовчних кислот, а також забезпечує надходження безпосередньо в кишечник живих бактерій, здатних адаптуватися і зберігати високу біологічну активність саме в кишечнику.

Важлива особливість Біфітену Нео полягає в тому, що він є синбіотиком – комбінацією пробіотиків і пребіотиків, які взаємно підсилюють дію один одного на фізіологічні функції та процеси обміну речовин в організмі людини. Пробіотики, потрапляючи до кишечнику, нормалізують мікробний баланс, пригнічуючи патогенні мікроорганізми та відновлюючи якісний і кількісний склад мікрофлори. На жаль, через досить нетривалий проміжок часу вони гинуть; склад мікрофлори знову змінюється на гірший, а патогенні мікроорганізми розмножуються, руйнуючи нормальну мікрофлору. Саме тому в синбіотику, крім пробіотиків, містяться пребіотики, які є живильним середовищем, енергетичним ресурсом і одночасно засобом захисту пробіотиків від зовнішнього середовища, що збільшує тривалість їхнього життя й активність. Завдяки пребіотикам корисні бактерії (пробіотики), що входять до складу дієтичної добавки Біфітен Нео, забезпечені харчуванням, що допомагає їм розмножуватися й нормалізувати баланс мікрофлори кишечнику.

ВИСНОВКИ

Призначення антибактеріальної терапії спричиняло депресію біфідо- та лактофлори, трансформацію ферментативних властивостей кишкової палички та помірне підвищення частоти асоціацій умовно-патогенної флори.

Включення дієтичної добавки Біфітен Нео в дозі 2 капсули 1 р/добу під час їжі протягом 10 днів із 1-го дня прийому антибіотика в комплексі лікувальних заходів у хворих, які отримували антибактеріальну терапію щодо бактеріальної респіраторної патології, сприяло зменшенню клінічної симптоматики, збереженню сталого рівня мікробіоти кишечнику, зменшенню кількості умовно-патогенної мікрофлори, зниженню ймовірності розвитку ААД і нормалізації імунного статусу.

Отримані результати дозволяють рекомендувати включення синбіотика Біфітен Нео до комплексної терапії бактеріальних респіраторних захворювань із метою профілактики ААД і стабілізації кишкової мікрофлори.

Список літератури знаходиться в редакції.

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

Лікування гострої кишкової інфекції: ніфуроксазид або пробіотик?

О.М. Радченко

Лікування гострої кишкової інфекції (ГКІ), одного з найпоширеніших у світі захворювань, ґрунтується на декількох принципах, а саме на проведенні регідратаційної терапії, призначенні антибіотиків, застосуванні допоміжних засобів, раціоналізації дієти. Незважаючи на скорочення переліку показань для призначення антибіотиків при ГКІ в дітей і дорослих, проведення протимікробної терапії необхідне за підозри на гемоколіт, шигельоз, кампілобактеріоз, холеру, амебіаз, а також у разі тяжкого перебігу інвазивної діареї. Наявність вторинних бактеріальних ускладнень, коморбідної онко- та гематологічної патології, хронічного захворювання кишечнику, супутнього імунодефіцитного стану внаслідок інфікування вірусом імунодефіциту людини, проведення хіміопроменевої / тривалої кортикостероїдної терапії також вважаються підставами для обґрунтованого застосування антибіотиків.

Ніфуроксазид: ефективність і безпека

Згідно з наказом МОЗ щодо лікування ГКІ (2007), як стартова антибактеріальна терапія може використовуватись ентеросептик ніфуроксазид, який здатен пригнічувати активність дегідрогеназ і порушувати синтез білків у бактеріальній клітині. Ця рекомендація щодо призначення ніфуроксазиду, з одного боку, зумовлена його антибактеріальним впливом на деякі грампозитивні стафілококи та грамнегативні ентеробактерії: єрсинії, ешерихії, ентеробактерії, клебсієли, цитробактерії, сальмонели (Компендіум, 2021). Крім широкого спектра протимікробної дії та швидкого розвитку антибактеріального ефекту, значною перевагою ніфуроксазиду є відсутність негативного впливу на нормальну мікрофлору кишечнику навіть при застосуванні високих доз препарату (Buisson Y. et al., 1989). Переконливо доведено, що прийом ніфуроксазиду асоційований зі значним скороченням тривалості патологічних симптомів, зменшенням надлишкової перистальтичної активності гастроінтенстинального тракту, швидким відновленням нормальної консистенції калових мас (Bourée P. et al., 1989; Karlowicz-Bodalska K. et al., 2019). Ніфуроксазид ефективно нівелює прояви діареї мандрівників, зменшує частоту випорожнень і нормалізує їхню консистенцію (Bourée P. et al., 1989). Деякі вчені підкреслюють, що ефективність ніфуроксазиду подібна до такої рифаксиміну та ципрофлоксацину. Лікування зазначеним ентеросептиком не спричиняє появи перехресної стійкості до інших антибактеріальних засобів, включно з хінолонами та сульфаніламідами, що робить можливим його використання в комбінованій антибактеріальній терапії кишкових інфекцій (Santiago L. et al., 1985). Ця властивість ніфуроксазиду надзвичайно актуальна, особливо на тлі зростання антибіотикорезистентності.

З іншого боку, ніфуроксазид має високий профіль безпеки та добру переносимість (Bourée P. et al., 1989; Karlowicz-Bodalska K. et al., 2019). Відповідно до польської, європейської та світової баз даних фармакологічного нагляду, побічні дії при прийомі ніфуроксазиду виникають досить рідко та є легкими. Найчастіше реєструють появу шкірних реакцій (висип, свербіння, кропив'янка, еритематозні висипи), розлади з боку шлунково-кишкового тракту, які зазвичай минають самостійно після відміни препарату (Karlowicz-Bodalska K. et al., 2019). Яскравим доказом достатньої клінічної ефективності та безпеки ніфуроксазиду є результати рандомізованих контрольованих досліджень. Сьогодні ніфуроксазид широко використовують у багатьох країнах, у тому числі Франції, Німеччині, Польщі, Бельгії, Греції та Румунії.

Отже, ніфуроксазид є ефективним і безпечним препаратом, який використовують як стартовий засіб для лікування ГКІ бактеріального генезу середньої тяжкості, при тяжчому перебігу ніфуроксазид може призначатись у складі комбінованої антибактеріальної терапії.

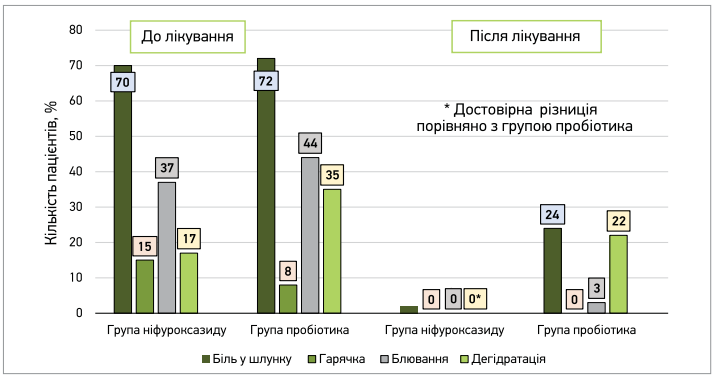


Рис. 1. Порівняльна ефективність ніфуроксазиду та пробіотика в лікуванні гострої діареї через 72 год (Begovic B. et al., 2016)

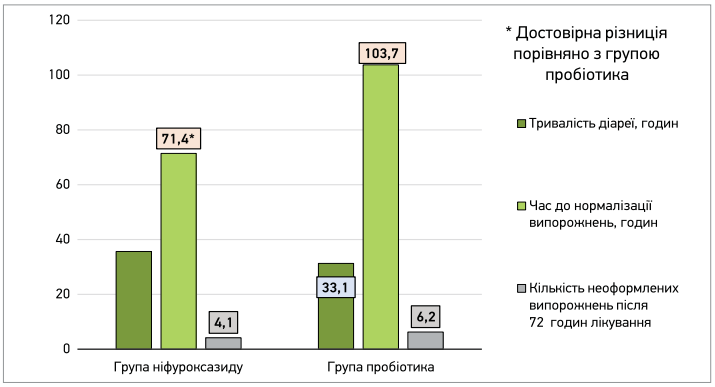


Рис. 2. Порівняльна ефективність ніфуроксазиду та пробіотика в лікуванні гострої діареї на 7-му добу від початку лікування (Begovic B. et al., 2016)

Лікування ГКІ: ніфуроксазид або пробіотик?

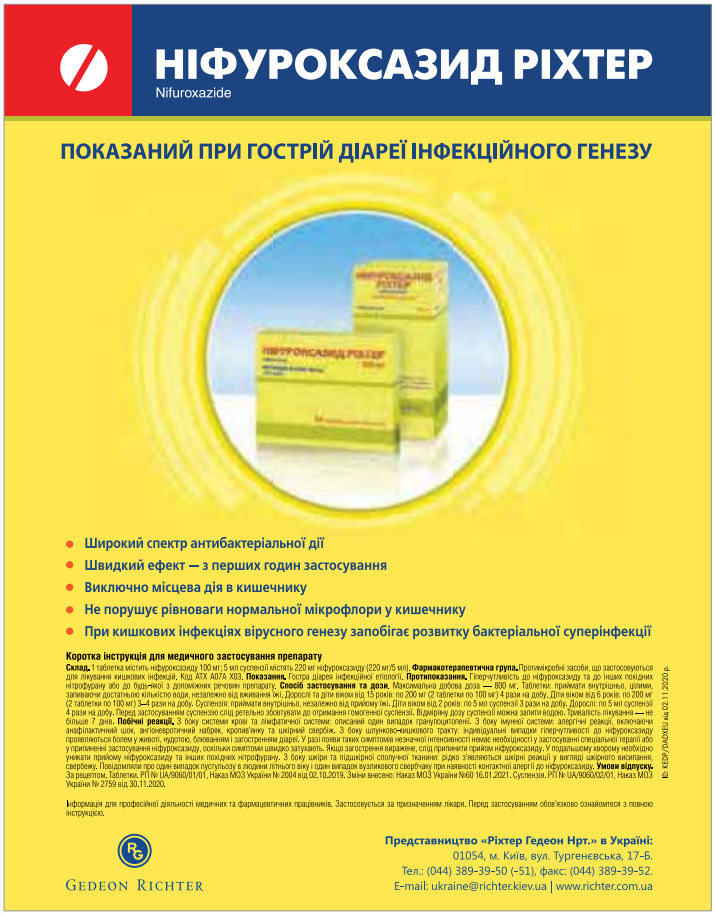
Сучасна фармакотерапія ГКІ передбачає застосування пробіотичних препаратів, які містять штами *Lactobacillus casei GG, L. reuteri, Saccharomyces boulardii, L. acidophilus, Bifidobacterium infantis* (практичні настанови Всесвітньої гастроентерологічної організації «Пробіотики та пребіотики», 2017), але пряме порівняння ефективності пробіотика з результативністю ентеросептика ніфуроксазиду проведене відносно нещодавно. B. Begovic і співавт. (2016) представили результати відкритого проспективного багатоцентрового в паралельних групах дослідження, в якому взяли участь хворі на гостру діарею, діарею мандрівників з ознаками кишкової інфекції (≥3 неоформлених випорожнень протягом останніх 24 год, загальна тривалість захворювання ≤72 год, скарги на нудоту, блювання, абдомінальний біль, тенезми). Пацієнтів рандомізували для пероорального прийому 200 мг ніфуроксазиду 4 р/добу (n=81) або пробіотика, який містив $1{,}2\times10^7$ живих ліофілізованих молочнокислих бактерій і біфідобактерій 3 р/добу (n=78) упродовж 3 діб. Стан пацієнтів оцінювали на 3-й і 7-й день після призначення лікування. На відміну від застосування пробіотика прийом ніфуроксазиду протягом 72 год сприяв достовірному зменшенню болю в шлунку (p=0,0001), кількості неоформлених випорожнень (p=0,02) та рідше супроводжувався розвитком дегідратації (p=0,008) (рис. 1).

Аналіз стану пацієнтів у другій контрольній точці (рис. 2) довів відсутність достовірної міжгрупової різниці щодо тривалості діареї (p=0,2), але нормалізація випорожнень на тлі прийому ніфуроксазиду сталася вже через 71,4±35,8 год, натомість застосування пробіотика дало змогу налагодити консистенцію калових мас лише через 103,7±46,2 год (p=0,0001). Відзначивши відсутність побічних дій і добру переносимість ентеросептика, вчені підкреслили кращу ефективність ніфуроксазиду в лікуванні гострої діареї порівняно з пробіотиком, рекомендували не використовувати пробітик як монотерапію та запропонували за необхідності комбінувати прийом ніфуроксазиду з пробіотиком.

Ніфуроксазид Ріхтер

В Україні для терапії гострої діареї лікарями понад 15 років застосовується препарат Ніфуроксазид Ріхтер (виробник – компанія Gedeon Richter), який пригнічує розмноження більшості грампозитивних і грамнегативних ентеропатогенних бактерій. Після перорального прийому Ніфуроксазид Ріхтер майже не всмоктується в травному тракті, він створює високі концентрації в кишечнику й не зумовлює розвитку системних побічних ефектів. Ніфуроксазид Ріхтер не чинить негативного впливу на нормальну кишкову мікробіоту, його застосування не супроводжується виникненням стійких мікробних форм. Наявність двох форм випуску (оральна суспензія, в 5 мл якої міститься 220 мг активної речовини, таблетки по 100 мг), виробництво відповідно до стандартів GMP гарантують високу якість і безпеку терапії, що дає змогу призначати Ніфуроксазид Ріхтер як дітям, так і дорослим, хворим на гостру бактеріальну діарею.

Список літератури знаходиться в редакції.



Місце кардіопротекторної метаболічної терапії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією й ішемічною хворобою серця

О.Л. Рековець

6 квітня відбулася науково-практична конференція «Серце та судини», під час якої були розглянуті найважливіші аспекти ведення хворих кардіоваскулярного профілю. Доповідь старшого наукового співробітника відділу симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), кандидата медичних наук Оксани Леонідівни Рековець стосувалася місця кардіопротекторної метаболічної терапії у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) й ішемічною хворобою серця (ІХС).

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують посідати провідні місця в структурі захворюваності та смертності. За статистичними даними, в Україні зареєстровано 12 млн хворих на АГ, але про наявність гіпертензії знає лише 81%, антигіпертензивні препарати приймає 48%, а досягає нормалізації артеріального тиску (АТ) лише 12% пацієнтів. Проблема досягнення цільових показників АТ є нагальною в усьому світі. Для осіб віком до 65 років цільовий АТ становить <140/90 мм рт. ст., а за умови хорошої переносимості лікування – <130/80 мм рт. ст.

Зниження систолічного АТ лише на 10 мм рт. ст. дає змогу суттєво зменшити ризик великих серцево-судинних подій і загальну серцево-судинну смертність. АГ й ІХС посідають перше та третє місця відповідно в структурі коморбідних захворювань пацієнтів, які померли від коронавірусної хвороби (COVID-19), а наявність АГ удвічі підвищує ймовірність госпіталізації до реанімаційного відділення. Це додатково обґрунтовує необхідність належного лікування цих патологічних станів.

Окрім контролю АТ, пацієнтам з АГ та ІХС рекомендована модифікація способу життя (відмова від куріння, здорове харчування, фізичні навантаження), ліпідознижувальна терапія та вторинна профілактика ацетилсаліциловою кислотою.

Тривала антиішемічна медикаментозна терапія хворих із хронічним коронарним синдромом, стенокардією та/або задишкою передбачає застосування β-блокаторів (ББ) і блокаторів кальцієвих каналів (БКК). При низькій частоті серцевих скорочень (ЧСС) застосовуються дигідропіридинові БКК, а при високій – недигідропіридинові (табл.). У разі неефективності монотерапії призначаються комбінації цих класів препаратів, згодом додаються нітрати тривалої дії, івабрадин, ранолазин або триметазидин. Рекомендації Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування хронічних коронарних синдромів (2019) вказують, що нікорандил, ранолазин, івабрадин і триметазидин необхідно розглядати як лікування другої лінії для зниження частоти стенокардії та покращення переносимості фізичних навантажень у пацієнтів із непереносимістю лікування ББ, БКК і нітратами тривалої дії чи протипоказаннями до їх застосування, а також у хворих, у яких не вдається контролювати симптоми за допомогою зазначених препаратів.

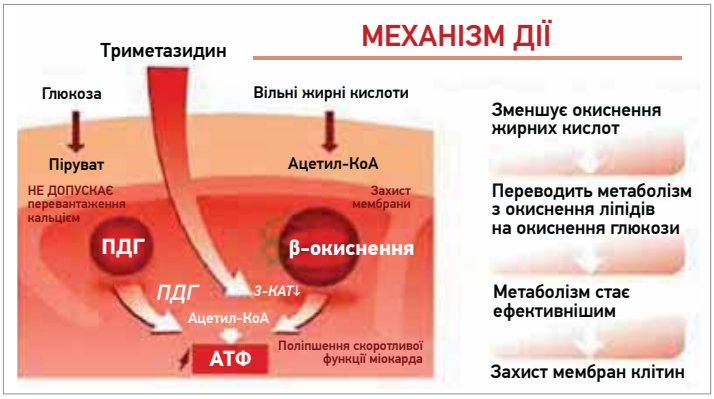


Рис. 1. Механізм дії триметазидину

Примітки: 3-КАТ – 3-кетоацетил-коА-тіолаза; ПДГ – піруватдегідрогеназа.

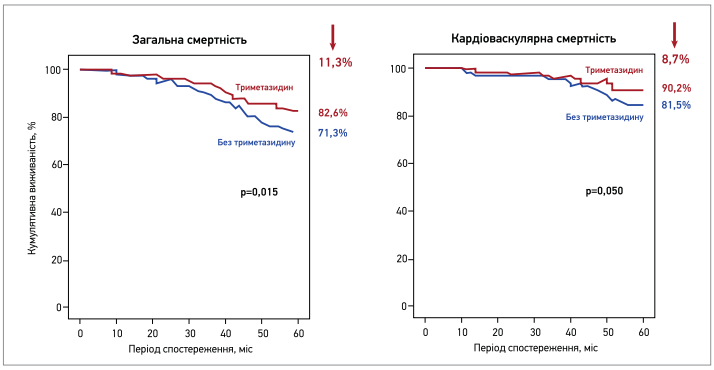


Рис. 2. Загальна та кардіоваскулярна смертність на тлі застосування триметазидину

Таблиця. **Антиішемічна медикаментозна терапія хворих із хронічним коронарним синдромом**

Крок	Стандартна терапія	Особи з ЧСС >80 уд./хв	Особи з ЧСС <50 уд./хв	Пацієнти з дисфункцією лівого шлуночка чи ХСН	Пацієнти зі зниженим АТ
1	ББ або БКК	ББ або НДГП БКК	ДГП БКК	ББ	Низькі дози ББ або низькі дози НДГП БКК
2	ББ + ДГП БКК	ББ + НДГП БКК	Нітрати тривалої дії	Додати нітрати тривалої дії або івабрадин	Додати низькі дози нітратів тривалої дії
3	Додати препарат другої лінії	Додати івабрадин	ДГП БКК + нітрати тривалої дії	Додати інший препарат другої лінії	Додати івабрадин, ранолазин, триметазидин
4	Додати нікорандил, ранолазин або триметазидин				

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

Дані наукових робіт вказують на те, що довготривалі результати адекватно підібраної медикаментозної терапії ІХС мало відрізняються від результатів хірургічної реваскуляризації. Найпоказовішим є дослідження COURAGE, в якому порівнювали ефективність двох сучасних стратегій терапії пацієнтів зі стабільною ІХС – агресивне медикаментозне лікування та черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). Пацієнти були рандомізовані на дві групи лікування: ЧКВ з імплантацією стентів у поєднанні з медикаментозною терапією (n=1149); лише медикаментозна терапія (n=1138). За 4,6 року спостереження частота первинних подій становила 19,0% у групі ЧКВ і 18,5% у групі медикаментозної терапії (p=0,62). Отже, ЧКВ як початкова стратегія у хворих на стабільну ІХС не зменшує ризику смерті, інфаркту міокарда чи серцево-судинних подій у порівнянні з медикаментозною терапією.

Триметазидин (Карметадин) вказаний як препарат другої лінії терапії стабільної стенокардії в рекомендаціях Товариства кардіологів України та є єдиним цитопротектором, рекомендованим вітчизняним протоколом лікування ІХС, стабільної стенокардії напруження I-II функціональних класів. Триметазидин інгібує 3-кетоацетил-коА-тіолазу – ключовий фермент β-окиснення жирних кислот, а також підвищує активність піруватдегідрогенази – ключового ферменту окиснення глюкози. У результаті цих процесів відбувається своєрідне метаболічне перемикання, що полягає в зниженні використання ліпідних субстратів для вироблення АТФ і збільшенні утилізації глюкози. У зв'язку з пригніченням

Карметадин trimetazidine
МІОКАРДІАЛЬНИЙ ЦИТОПРОТЕКТОР
ТРИМЕТАЗИДИН внесений у європейські та вітчизняні протоколи лікування стабільної ІХС та СН
Завдяки збереженню енергетичного метаболізму у клітинах, які потерпають від гіпоксії або ішемії, триметазидин забезпечує належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу
КАРМЕТАДИН. Показання. Симптоматичне лікування стабільної стенокардії у дорослих за умови недостатньої ефективності чи непереносимості антиангінальних препаратів першої лінії. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин лікарського засобу. Хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Побічні реакції. Запаморочення, головний біль; пальпітація, екстрасистолія, тахікардія; артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, яка може бути асоційована з нездужанням, запамороченням або падінням, почервоніння обличчя; біль в абдомінальній ділянці живота, діарея, диспепсія, нудота та блювання; висипання, свербіж, кропив'янка; астенія. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. Заявник. УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №2069 від 09.09.2020 р. РП №UA/14715/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконагляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmaconadzor@bioktina.ua
WORLD MEDICINE Pharmaceutical Company
Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua
www.worldmedicine.ua

метаболізму жирних кислот триметазидин підвищує толерантність клітин до ішемії (рис. 1). Ефекти триметазидину в кардіоміоцитах включають зниження апоптозу, модуляцію автофагії та підтримання належного енергетичного балансу (Shu H. et al., 2021).

Триметазидин добре вивчений у різних клінічних дослідженнях. У метааналізі 11 досліджень за участю 1611 пацієнтів, проведеному A.H. Behzadi та співавт., навіть показано, що прийом триметазидину після реваскуляризації зменшує ризик контраст-індукованої нефропатії у пацієнтів із нирковою недостатністю, яким проводяться коронарна ангіографія й ангіопластика. На тлі вживання триметазидину нефропатія розвивалася лише в 6,6% пацієнтів, а на тлі стандартної терапії – у 20% (Behzadi A.H. et al., 2021).

Міжнародне багатоцентрове ретроспективне дослідження G. Fragasso та співавт. (2013), яке включало дані 669 пацієнтів, виявило, що часткове пригнічення окиснення жирних кислот за допомогою триметазидину дозволяє достовірно зменшити загальну та кардіоваскулярну смертність у хворих із серцевою недостатністю: на 11,3 та 8,7% відповідно (рис. 2). Частота госпіталізацій із приводу ССЗ на тлі призначення триметазидину знизилася на 10,4% за 5 років, а період виживаності без стаціонарного лікування зріс до 7,8 міс.

Метааналіз S. Peng і співавт. (2014), який включав 13 досліджень за участю 1628 пацієнтів, встановив, що застосування триметазидину дозволяє достовірно зменшити кількість нападів стенокардії на тиждень, скоротити потребу в нітрогліцерині, подовжити час навантаження до розвитку депресії сегмента ST на 1 мм і збільшити сумарну толерантність до фізичних навантажень порівняно зі стандартною терапією.

За даними експериментальних досліджень, призначення триметазидину зменшує прояви діабетичної кардіоміопатії за рахунок зменшення фіброзу й апоптозу та підсилення автофагії. Ці сприятливі наслідки супроводжувалися покращенням діастолічної функції лівого шлуночка (Zhang L. et al., 2016). Триметазидин сприятливо впливає на життєздатність клітини та запобігає ушкодженню й гіпертрофії кардіоміоцитів у моделі ішемії в щурів, модулюючи гомеостаз кальцію (Wei J. et al., 2015).

Триметазидин чинить сприятливий вплив і при неалкогольній жировій хворобі печінки за рахунок впливу на ліпогенез і зменшення стеатозу (Zhang Y. et al., 2018). Отже, триметазидин є не лише кардіопротектором, а й гепатопротектором. На фармацевтичному ринку України триметазидин представлений, зокрема, препаратом Карметадин (World Medicine, Туреччина), який зарекомендував себе як якісний, ефективний і безпечний лікарський засіб.

Загалом клінічні ефекти Карметадину включають:

- зменшення кількості нападів стенокардії;
- посилення ефективності антиангінальних препаратів гемодинамічного ряду;
- поліпшення скоротливості міокарда в умовах його ішемічної дисфункції;
- зменшення вираженості клінічних проявів серцевої недостатності;
- збільшення толерантності до фізичного навантаження;
- відновлення скоротливості гібернованих ділянок міокарда;
- підвищення якості життя пацієнтів.

Додатковою перевагою є відсутність впливу на центральну гемодинаміку (ЧСС, перед- і постнавантаження, коронарний кровоток).

Рекомендована доза Карметадину становить 35 мг (1 таблетка) 2 р/добу вранці та ввечері під час їжі. Для пацієнтів із помірною нирковою недостатністю рекомендована доза становить 1 таблетку 1 р/добу вранці під час сніданку.

Підготувала Лариса Стрільчук

НОВИНИ МОЗ

Епідеміолог Федір Лапій: «Вакцини AstraZeneca/CoviShield й AstraZeneca-SKBio є ідентичними та взаємозамінними»

Вакцини AstraZeneca/CoviShield й AstraZeneca-SKBio є ідентичними та взаємозамінними. Про це під час прес-конференції повідомив голова Національної технічної групи експертів із питань імунопрофілактики, лікар-імунолог Федір Лапій. «Вакцина AstraZeneca-SKBio не просто ідентична препарату AstraZeneca/CoviShield, вона є взаємозамінна, адже за технологією виготовлена так само. Люди, які мають першу дозу щеплення CoviShield, другу дозу отримають вакциною SKBio», – уточнив Ф. Лапій.

Епідеміолог нагадав, що вакцину SKBio вводять за тією самою схемою, що й CoviShield, – дві дози з інтервалом у 12 тиж.

Як повідомлялося, 23 квітня Україна отримала 367 200 доз вакцини AstraZeneca-SKBio, яка вироблена SK Bioscience в Південній Кореї. В Україні її зареєстрували 20 квітня 2021 року. Раніше Україна отримала 500 тисяч доз вакцини CoviShield виробництва Інституту сироватки крові (Індія). Дозвіл на її використання також дали Велика Британія, Європейський Союз та Індія. В Україні вакцину зареєстрували 22 лютого 2021 року. Обидва препарати, AstraZeneca/CoviShield та AstraZeneca-SKBio, схвалені для екстреного застосування Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ).

МОЗ погодило закупівлі на 4,7 млрд грн

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України суттєво пришвидшило темпи роботи в частині цьогорічних державних закупівель. Про це повідомила заступниця міністра охорони здоров'я Світлана Шаталова.

Зокрема, у 2021-му в державному бюджеті України на виконання бюджетної програми «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм і комплексних заходів програмного характеру» передбачено бюджетних асигнувань у сумі 10,3 млрд грн.

С. Шаталова також зазначила, що державному підприємству «Медичні закупівлі України» доручено закупівлю лікарських засобів і медичних виробів на 6,3 млрд грн щодо 530 номенклатурних позицій.

Після надходження 16 квітня від державного підприємства «Медичні закупівлі України» медико-технічних вимог протягом тижня експертні групи опрацювали, а МОЗ погодило документи для старту закупівельних процедур загалом на суму 4,7 млрд грн, це 323 номенклатурні позиції.

«Хочу наголосити на хронології: 22 квітня передано для закупівель вісім напрямів, 23 квітня – ще три, в тому числі й «дорослa онкологія». 27 квітня погоджено дуже великий блок медичних виробів за напрямом «серцево-судинні захворювання», 30 квітня – «дитяча гемофілія» та «легенева гіпертензія». Наразі працюємо далі», – акцентувала С. Шаталова.

За інформацією із системи Prozorro, станом на 30 квітня державне підприємство «Медичні закупівлі України» оголосило торгів лише на 109 позицій на суму 2,3 млрд грн із майже 5 млрд грн, які МОЗ уже погодило для закупівлі.

Максим Степанов провів переговори з керівником Serum Institute щодо збільшення постачання вакцин NovaVax

Міністр охорони здоров'я України Максим Степанов провів плідну зустріч із Сайрусом Пунавалою, власником Serum Institute – найбільшого виробника вакцин у світі, серед іншого й вакцин проти COVID-19 NovaVax та AstraZeneca/CoviShield. Сторони обговорили можливість збільшення обсягів постачання вакцини NovaVax і, зокрема, першої її партії, яка має надійти в Україну до кінця літа.

«Вже в липні-серпні ми очікуємо на перші поставки вакцини NovaVax із законтрактованих нами 10 млн. Обговорили з паном С. Пунавалою можливість збільшення обсягів постачання NovaVax із 10 млн до 15 млн уже цього року, а також збільшення обсягів першої партії вакцин – із 2 млн до 4 млн доз», – заявив М. Степанов після зустрічі.

Також Максим Степанов розповів про хід переговорів щодо зняття заборони індійського уряду на експорт іншої вакцини – AstraZeneca/CoviShield, 1,5 млн доз якої Україна, згідно з контрактом, повинна була отримати ще до 31 березня.

«У заручниках такої ситуації, коли вакцини проплачені, але вивезти їх не можна, перебувають й інші країни, зокрема Велика Британія. Зі свого боку ми робимо все можливе, щоб розблокувати постачання вакцин. Я написав низку листів до індійського уряду. Також прем'єр-міністр України Денис Шмигаль декілька разів звертався до свого індійського колеги з проханням дати дозвіл на експорт вакцин. Сподіваємося, що ситуація владнається найближчим часом», – зазначив керівник МОЗ.

Максим Степанов: «Україна отримала ще 500 тисяч доз вакцини CoronaVac»

9 травня в Борисполі приземлився літак із черговими 500 тис. доз вакцини CoronaVac від компанії Sinovac Biotech. Про це повідомив міністр охорони здоров'я України Максим Степанов.

«Загалом у нас законтрактовано 1,9 млн цієї вакцини, з яких 1 215 000 уже Україна отримала», – зазначив очільник МОЗ. Максим Степанов додав, що МОЗ докладає всіх можливих зусиль для збільшення постачань вакцин в Україну, аби щеплення отримали якомога більше людей.

Нагадаємо, що після довготривалих переговорів із компанією Pfizer було досягнуто домовленості про постачання додаткових 10 млн доз. Загалом Україна отримає 20 млн доз вакцини Pfizer у 2021 році.

Світлана Шаталова: «МОЗ уніфікує держреєстр лікарських засобів»

МОЗ працює над кодифікацією лікарських засобів. Про це під час брифінгу повідомила заступниця міністра охорони здоров'я Світлана Шаталова.

«Ми виявили потребу в уніфікації державного реєстру лікарських засобів. Така система дозволить поєднати всі бази даних за допомогою унікального кодування кожного препарату. Схожі практики вже існують у багатьох розвинених країнах і суттєво спрощують облік і моніторинг ліків», – пояснила С. Шаталова.

Заступниця міністра зазначила, що розглядають різні підходи, один із них – кодування за допомогою букв і цифр. Такий код міститиме назву виробника лікарського засобу, дозування, торгове найменування, лікарські форми, типи первинної упаковки та кількість лікарських засобів у ній. Планується, що кожну з частин коду формуватимуть на основі затверджених словників лікарських засобів, форм, метрик й узгоджуватимуть із державним реєстром лікарських засобів України. «Загалом приблизно 23 уніфіковані букви та цифри, які будуть зрозумілі кожному фахівцю – від аптекаря до лікаря, котрий виписуватиме рецепт», – додала С. Шаталова.

Водночас у МОЗ фіналізують технічне завдання для розроблення електронної системи управління замовленнями ліків і медичних виробів, їх залишками, збором потреби, графіками постачання та планування. Вже до кінця 2021 року МОЗ планує запуск програмного модуля щодо списання ліків через електронні рецепти.

За матеріалами прессслужби МОЗ України: https://moz.gov.ua

Фастум® гель

Кетопрофен 2,5 % гель

Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах[1]

30, 50, 100 г гелю у тубі

1. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль.
За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель, затвердженої наказом МОЗ України № 824 від 09.04.2020. Р.П. № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і фармацевтичних працівників.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФАСТУМ® ГЕЛЬ (FASTUM® GEL)

Склад. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ М02А А10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі гіперчутливості до будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу, наявність в анамнезі реакції фоточутливості, відомі реакції гіперчутливості, **вплив сонячних променів, навіть у вигляді розсіяного світла чи УФ-опромінення в солярії під час лікування і протягом двох тижнів після його припинення,** III триместр вагітності та інші.

Особливості застосування. Під час лікування та протягом 2 тижнів після його завершення рекомендується носити одяг, який закриває ділянку нанесення, для уникнення фоточутливості.

Спосіб застосування та дози. Гель слід наносити тонким шаром (3-5 см) на уражені ділянки від 1 до 3 разів на добу, а для кращого проникнення застосувати легкі масажні рухи. **Побічні ефекти.** Іноді: місцеві шкірні реакції, такі як еритема, екзема, свербіж і відчуття печіння; рідко: дерматологічні реакції (фотосенсибілізація, бульозні висипи і кропив'янка); дуже рідко: пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, контактний дерматит, ниркова недостатність або погіршення стану у разі наявності такої та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Адреса.** Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 824 від 09.04.2020.

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх.
Тел: +38 (044) 494 33 85, факс +38 (044) 494 33 89.
UA_Fas_07-2020_V1_Press. Останній перегляд 22.04.2020.

BERLIN-CHEMIE MENARINI