



ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 10 (527) 2022 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com[®]
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Олена Радченко



Гіпохолестеринемія в пацієнтів із гострим коронарним синдромом: прогностичне значення й супутні несприятливі чинники

Читайте в рубриці **Кардіологія**
на сторінці **32**

Академік НАМН України
Олександр Біловол



До питання щодо залізодефіцитної анемії

Читайте на сторінці **22**

Доктор медичних наук, професор
Михайло Орос



Хронічна запальна демієлінізувальна полінейропатія: нове в діагностиці та лікуванні

Читайте в рубриці **Неврологія**
на сторінці **37**

Регулярне живлення для серця



ПОДВІЙНЕ ДОЗУВАННЯ
магнію та калію

ЗРУЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
1 таблетка 3 рази на добу

ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ
дотримання пацієнтом рекомендацій лікаря

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПАНАНГІН ФОРТЕ

Склад: діючі речовини: магнію аспарагінат, калію аспарагінат; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 280 мг магнію аспарагінату (у вигляді 350 мг магнію аспарагінату тетрагідрату); 316 мг калію аспарагінату (у вигляді 332,6 мг калію аспарагінату гемігідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні речовини. Препарати інших мінеральних речовин. Код АТХ А12С Х. **Показання.** Додаткова терапія при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтам у постінфарктний період) і порушеннях ритму серця (насамперед при шлуночкових аритміях), за рекомендацією лікаря. Додаткова терапія при лікуванні препаратами наперстянки, за рекомендацією лікаря. Як доповнення до дієти для збільшення рівнів магнію і калію в організмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гостра або хронічна ниркова недостатність. Хвороба Аддісона. Атріовентрикулярна блокада III ступеня. Кардіогенний шок (артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. Максимальна добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: при застосуванні великих доз препарату можливе збільшення частоти випорожнень. За деякими даними, можуть виникати нудота, блювання і біль у животі. **Умови зберігання.** Зберігати за температури не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 15 таблеток у блістері. По 4 блістери у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ВАР «Гедеон Ріхтер». ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща». Реєстраційне посвідчення № UA/18351/01/01 від 30.09.2020. Інструкція затверджена / Зміни внесені: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2220 від 30.09.2020.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

 **GEDEON RICHTER**

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:

01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.

Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.

E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

НЕЙРОКСОН®: 10 років

ефективного застосування в клінічній практиці

Останніми роками ми спостерігаємо невпинне зростання середньої тривалості життя населення планети, що є свідченням турботливого ставлення людей до свого здоров'я, покращення доступності та якості медичного обслуговування. Зворотний бік медалі – різке зростання поширеності гострих та хронічних захворювань нервової системи (деменція, хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона, інсульт, депресія тощо), які часто супроводжуються погіршенням якості життя, втратою здатності до самообслуговування, а також суттєвим зниженням когнітивної функції. Проблема поглибилася через пандемію COVID-19, оскільки це захворювання зумовлює розвиток широкого спектра тривалих неврологічних ускладнень. Така ситуація потребує широкого призначення (як з лікувальною, так і з профілактичною метою) лікарських засобів з універсальною нейропротекторною дією, до яких належить Нейроксон® (цитиколін). За свою 10-річну історію існування на фармацевтичному ринку препарат продемонстрував високу ефективність та завоював довіру лікарів і пацієнтів. Розглянемо детальніше сучасний спектр показань до клінічного застосування лікарського засобу Нейроксон® та актуальну доказову базу його ефективності.

Ушкодження нейрональних мембран і зниження пулу фосфоліпідів відіграють провідну роль у розвитку різних патологічних станів, зокрема набряку головного мозку (ГМ), нейродегенерації та когнітивних порушень. Цитиколін, що входить до складу препарату Нейроксон®, є природним попередником фосфоліпідів (насамперед фосфатидилхоліну) в мембранах нейронів, а також джерелом холіну в біосинтезі ацетилхоліну.

Цитиколін здатен активувати метаболізм у мозковій тканині, сприяє підвищенню рівня норадреналіну та дофаміну в центральній нервовій системі, впливаючи на метаболізм мозку й модуляцію нейротрансмітерів, що спричиняє зменшення симптомів депресії (Roohi-Azizi et al., 2017). Нещодавно з'ясовано ще одну важливу функцію цитиколіну – підвищення експресії білка – сиртуїну-1 (SIRT1, silent information regulator,

мовчазний регулятор інформації), котрий має нейропротекторну дію. Також цитиколін залучений до нейрональних процесів; він поліпшує роботу мозку, пам'ять та зменшує когнітивний дефіцит (Gageri et al., 2015; Ottobelli et al., 2017).

Через унікальне поєднання нейромедіаторних, нейрометаболічних та нейрорепаративних ефектів цитиколін показаний до застосування в разі широкого спектра гострих і хронічних захворювань нервової системи.

Інсульт

За церебральної ішемії цитиколін перешкоджає утворенню вільних радикалів, відновлює активність мітохондріальної АТФази, мембранної Na⁺/K⁺-АТФази, інгібує активацію фосфоліпази А2, прискорює зменшення церебрального набряку. Водночас спостерігається послаблення глутаматної токсичності, окисного стресу, апоптозу та дисфункції гематоенцефалічного бар'єра (Davalos A., Secades J.). У хворих, які перенесли гострий інсульт на тлі терапії цитиколіном, спостерігається значне поліпшення здатності до концентрації уваги та орієнтації у часі. Крім того, прийом препарату протягом 12 міс сприяє покращенню оцінки за модифікованою шкалою Ренкіна, що свідчить про зменшення ступеня інвалідизації та потреби пацієнта в сторонній допомозі (Alvarez-Sabin J., 2013).

Метааналіз клінічних досліджень, проведений А. Davalos і співавт., продемонстрував, що пероральний прийом цитиколіну протягом перших 24 год із моменту появи симптомів середньотяжкого та тяжкого інсульту підвищує імовірність повного відновлення через 3 міс. Окрім того, доведено, що цитиколін зменшує об'єм вогнища ішемічного ураження ГМ. Препарат виявився найефективнішим і за менш тяжкого інсульту в пацієнтів похилого віку, які не отримували рекомбінантного тканинного активатора плазміногена.

Отже, застосування препарату Нейроксон® у пацієнтів із гострими порушеннями мозкового кровообігу є повністю виправданим із позиції вторинної нейропротекції. Препарат слід призначати одразу після встановлення діагнозу, особливо якщо хворому не проводиться ревазуляризаційна терапія. Тривале застосування лікарського засобу Нейроксон® дозволяє покращити якість життя пацієнтів у віддаленому періоді після ішемічного інсульту.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ)

Одними з основних механізмів патогенезу ЧМТ є накопичення арахідонової кислоти та вазоактивних метаболітів, активація вільнорадикального окислення й ушкодження нейрональних мембран. Цитиколін стабілізує клітинні мембрани, інгібує процеси перекисного окислення мембранних ліпідів, активує роботу іонних насосів та знижує вираженість набряку мозку, що особливо важливо в лікуванні наслідків ЧМТ (Secades J.J., 2002; Hurtado O., 2005).

За результатами систематичного огляду опублікованих досліджень із застосуванням цитиколіну в гострій фазі ЧМТ (загалом залучено 2706 пацієнтів; цитиколін застосовували по 250-6000 мг/добу тривалістю курсу від 7 до 90 днів), відношення шансів до таких клінічних результатів, як незалежність від сторонньої допомоги й оцінка за шкалою коми Глазго склало 1,815 (95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,302 до 2,530) на користь цитиколіну (Secades J.J., 2014).

НЕЙРОКСОН®
NEUROXON®

**ЮВЕЛІРНЕ
ВІДНОВЛЕННЯ МОЗКУ**

Міжнародне непатентоване найменування: citicoline®
Показання*: інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання***: підвищена чутливість до компонентів препарату, підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції***: побічні реакції виникають дуже рідко (< 1/10 000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової системи: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: озноб, зміни у місці введення. **Особливості застосування для ін'єкційних форм**: у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньочерепного введення 30 краплів/хв. **Особливості застосування для пероральних форм**: пацієнти зі спадковим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (зазвичай сповільненого типу). **Виробники***: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сагаганського, 139) — Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8) — Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

*Наведено для ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформацію наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена у інструкції для медичного застосування зазначених лікарських засобів. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. РП: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02, не обмежений з 09.03.2017; UA/12114/02/01, не обмежений з 15.02.2017; UA/13305/01/01, не обмежений з 10.08.2018 р. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 12.09.2022 р.

У рамках проєкту з оптимізації раннього надання допомоги пацієнтам із ЧМТ у 14 австрійських клініках нейротравми було проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 67 пацієнтів Wiener Neustadt Hospital, яким призначали цитиколін, а також 67 хворих зі схожими характеристиками, котрі не отримували нейропротекторної терапії. Аналіз продемонстрував достовірне зниження смертності у відділенні інтенсивної терапії (5 проти 24%; $p < 0,01$), загальної госпітальної смертності (9 проти 24%; $p = 0,035$), 6-місячної смертності (13 проти 28%; $p = 0,031$) у групі хворих, у комплексному лікуванні котрих застосовували цитиколін. Незважаючи на обмеження, властиві ретроспективному підгруповому аналізу, це дослідження демонструє можливу кореляцію між раннім і послідовним застосуванням цитиколіну та позитивними результатами в пацієнтів із ЧМТ (Trimmel H. et al., 2018).

Судинні когнітивні порушення

Завдяки накопиченню даних експериментальних досліджень т. зв. старіння мозку, останніми роками все більшого значення надають змінам мозкового обміну як вирішальному фактору, що бере участь у патофізіології цих процесів. У старечому мозку спостерігаються загальне зниження інтенсивності енергетичного обміну та зміни, що впливають на обмін ліпідів і нуклеїнових кислот.

У випробуванні IDEALE оцінювали ефективність та безпеку цитиколіну в літніх пацієнтів із легким порушенням судинних когнітивних функцій (Cotroneo et al., 2013). Хворі основної групи отримували пероральний цитиколін у дозі 1 г/добу протягом 9 міс. Оцінка когнітивної функції за MMSE значно відрізнялася між групами активного лікування та плацебо через 3 і 9 міс від початку дослідження.

Також були опубліковані дані дослідження CITIRIVAD, присвяченого ефективності комбінації перорального цитиколіну та ривастигміну

в пацієнтів із хворобою Альцгеймера й деменцією змішаного типу (Castagna et al., 2016). Результати довели ефективність та безпеку комбінованого лікування порівняно з монотерапією ривастигміном щодо уповільнення прогресування хвороби – як при хворобі Альцгеймера, так і при деменції змішаного типу. Відомо, що інфаркти ГМ є важливим фактором ризику розвитку когнітивних порушень та деменції судинного генезу. В цьому контексті J. Alvarez-Sabín і співавт. (2016) провели дослідження з метою оцінки профілю безпеки й ефективності тривалого введення цитиколіну для зменшення когнітивного дефіциту в осіб з ішемічним інсультом в анамнезі. Усі учасники були відібрані через 6 тиж після перенесеного ішемічного інсульту та рандомізовані в паралельні групи (стандартне лікування за протоколом або стандартне лікування + цитиколін). Оцінку проводили через 1 міс, 6 міс, 1 рік і через 2 роки після перенесеного інсульту. Через 6 міс лікування в групі цитиколіну когнітивний статус був значно вищим, через 2 роки ця різниця лише збільшилася ($p = 0,005$). Це стосувалося й показника якості життя, визначеного за допомогою опитувальника EuroQoL-5D.

Депресивні розлади

В рандомізованому дослідженні M. Roohi-Azizi та співавт. (2017) оцінювали ефективність цитиколіну як ад'ювантної терапії за великої депресії. Загалом 50 пацієнтів з великим депресивним розладом, які раніше лікувалися селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (C133C), були розподілені на прийом цитиколіну та плацебо. Депресію оцінювали на вихідному рівні та через 2, 4 і 6 тиж. Результати довели значиміше поліпшення стану пацієнтів у групі цитиколіну порівняно із плацебо на всіх етапах оцінки. Цей ефект супроводжувався значно швидшою ремісією серед хворих, котрі приймали цитиколін, що підтверджує ефективність цитиколіну як допоміжної терапії великого депресивного розладу.

Результати продемонстрували, що в хворих із постінсультною депресією лікування цитиколіном є таким самим ефективним, як і в разі застосування антидепресантів. Дослідники дійшли висновку, що цитиколін – дієвий засіб для лікування осіб із постінсультною депресією.

COVID-19

Хоча дія SARS-CoV-2 здебільшого проявляється ураженням дихальних шляхів, COVID-19 наразі визнано мультиорганим захворюванням. Його перебіг часто супроводжується розвитком ускладнень з боку нервової системи, зокрема у вигляді когнітивних порушень (Ellul M.A. et al., 2020). Досить часто спостерігаються довгострокові порушення пам'яті та уваги, які суттєво погіршують якість життя і можуть виникати навіть у разі легкого перебігу захворювання.

До основних причин згаданих порушень відносять гіпоксію ГМ (розвивається на тлі дихальної недостатності, гіперкоагуляції та тромботичної оклюзії дрібних церебральних судин), оксидативний стрес, що супроводжується розвитком мітохондріальної дисфункції, а також дефіцит холінергічної медіації. Цитиколін здатен нівелювати мітохондріальну дисфункцію шляхом утримання сфінгомієліну та кардіоліпіну (основні компоненти внутрішньої мітохондріальної мембрани). При цьому препарат здатен підвищувати експресію SIRT1, посилюючи в такий спосіб антиоксидантний захист нейронів. Як екзогенний донатор холіну цитиколін відіграє ключову роль у боротьбі з когнітивними порушеннями шляхом посилення холінергічної активності (Wengel S.P. et al., 1998), Крім того, цитиколін здатен знижувати рівень прозапальних медіаторів (TNF, IL-1 β тощо) та пригнічувати нейрональне запалення, спричинене SARS-CoV-2 (Wolf R., 2021).

Підготував В'ячеслав Килимчук

3y

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТІВ



Член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри нервових хвороб та нейрохірургії ФПО Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Людмила Антонівна Дзяк

Діяльність головного мозку загалом і всі специфічні для нервової тканини процеси перебувають у тісному взаємозв'язку з рівнем енергетичного обміну. У випадку COVID-19 спостерігаються численні патогенетичні порушення (цитокіновий шторм, гіпоксія, мітохондріальна дисфункція, оксидативний стрес), що супроводжуються порушенням структури мембран нейронів і мітохондрій, а також зниженням енергетичного забезпечення нервової тканини. Завдяки підтриманню адекватної структури та функції фосфоліпідів у клітинах мозку Нейроксон® може відігравати важливу роль у боротьбі зі зниженням когнітивних функцій, спричинених COVID-19, а також з іншими неврологічними ускладненнями цього захворювання. Втім, для отримання остаточних висновків необхідні додаткові докази, які включають рандомізовані й обсерваційні дослідження за участю пацієнтів із COVID-19 та постковідним синдромом.



Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Марина Анатоліївна Тріщинська

Добре відомо, що зниження пулу фосфоліпідів нейрональних мембран, порушення енергетичного обміну та синтезу нейромедіаторів відіграють провідну роль у розвитку більшості захворювань нервової системи. Нейроксон® є природним джерелом фосфоліпідів, а також холіну, необхідного для синтезу одного з найважливіших медіаторів нервової системи – ацетилхоліну. За рахунок реалізації цих механізмів Нейроксон® здатен покращувати роботу мозку, пам'ять, зменшувати когнітивний дефіцит і прояви депресії при низці гострих та хронічних захворювань нервової системи (інсульт, ЧМТ, хвороба Альцгеймера та ін.).



Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Юрій Юрійович Кобеляцький

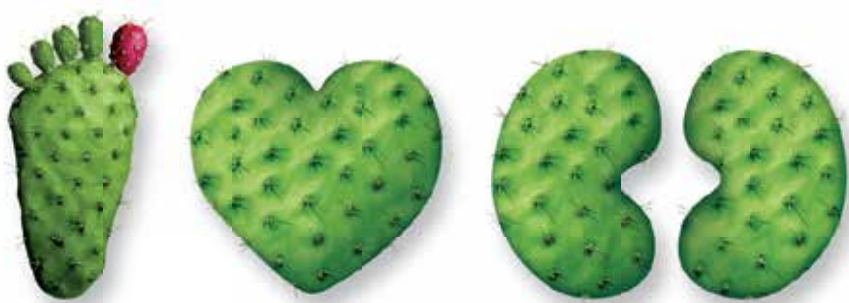
Процес відновлення хворих після перенесеного інсульту має досить неоднорідний перебіг, є важко прогнозованим і залежить від багатьох факторів: тяжкості та локалізації інсульту, ступеня спонтанної регенерації, явищ нейропластичності, адекватного медикаментозного супроводу відповідно до етапу реабілітаційного періоду. Важливе місце в комплексній програмі постінсультної реабілітації займає Нейроксон®. Цей препарат стимулює біосинтез структурних компонентів мембран нейронів, відновлює їхню цілісність, нормалізує функціонування іонообмінних каналів і нейрорецепторів. Нейроксон® посилює процеси нейропластичності в головному мозку та сприяє зменшенню проявів неврологічного дефіциту. Комбінація ад'ювантної терапії з лікарським засобом Нейроксон® може посилити репаративні процеси, поліпшити клінічний ефект навіть через тривалий час після перенесеного інсульту та відновити порушені функції мозку. Доведено, що повний курс лікування препаратом Нейроксон® (ін'єкції з переходом на таблетовані форми) сприяє більш повному відновленню функцій мозку після перенесеної судинної катастрофи, зменшує залежність таких пацієнтів від сторонньої допомоги та покращує якість їхнього життя.



Член-кореспондент НАМН України, головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (м. Київ), доктор медичних наук, професор Володимир Ілліч Черній

Пацієнти із судинною катастрофою (ішемічний або геморагічний інсульт) та іншими вогнищевими ураженнями головного мозку (наприклад, при ЧМТ) поряд зі стандартним лікуванням потребують ранньої нейрореабілітації. Такий підхід дозволяє зменшити ризик подальшого прогресування неврологічних порушень і попередити стійку втрату працездатності, особливо в перший рік після події. З цією метою можна успішно застосовувати Нейроксон®, у виробництві якого використовується якісна субстанція японського виробника. На сьогодні Нейроксон® – єдиний в Україні генеричний цитиколін із доведеною клінічною ефективністю. Це гарантує безпеку та прогнозований результат лікування. Успішний 10-річний досвід застосування та схвальні відгуки лікарів також є вагомим доказом ефективності препарату Нейроксон®.

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирки. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповазань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA_Adn_12_2020_V1_Press. Затверджено до друку: 11.09.2020.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Рекомендації з харчування і способу життя для пацієнтів із подагрою та гіперурикемією

Австрійське товариство ревматології та реабілітації, 2022

Подагра є найпоширенішим запальним захворюванням суглобів, яке розвивається внаслідок підвищення рівнів сечової кислоти (СК) в крові з подальшим відкладанням у суглобах кристалів моноурату натрію. Подагра та безсимптомне підвищення СК (гіперурикемія) асоціюються з кардіометаболічними і нирковими порушеннями, як-от артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, інсульт, цукровий діабет 2 типу, гіперліпідемія, хронічна хвороба нирок тощо. Головними факторами ризику подагри, крім тривалого застосування діуретиків, є ожиріння, незбалансоване харчування та вживання алкоголю. Отже, дієтологічні втручання та зміна способу життя є обов'язковими компонентами ведення таких пацієнтів. У 2014 році Австрійське товариство ревматології та реабілітації (OGR) розробило перші рекомендації з харчування та способу життя для пацієнтів із подагрою і гіперурикемією. Відтоді було проведено багато нових досліджень, через що виникла потреба оновити цей документ.

Австрійські експерти наголошують, що дієта і спосіб життя самі собою не можуть вилікувати подагру, натомість основою ведення захворювання залишається уратознижувальна терапія, в ідеалі доповнена індивідуалізованими заходами зі зміни способу життя (рис.). Крім цього важливого моменту, пацієнтам слід пояснити, що всі харчові продукти і напої, які можуть підвищувати рівні СК, не є категорично забороненими і їх можна вживати зрідка і в малих кількостях. Це дозволить підвищити прихильність до лікування.



Рис. Рекомендації з харчування і способу життя для пацієнтів із подагрою та гіперурикемією

РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Надмірна маса тіла й ожиріння можуть призводити до підвищення рівнів СК і розвитку подагри. За наявності ожиріння поступове зниження маси тіла (принаймні в чоловіків) може сприяти зниженню рівнів СК і, відтак, захищати від подагри.

КОМЕНТАР. Епідеміологічні дослідження свідчать про наявність чіткого зв'язку між ожирінням і подагрою у жінок і чоловіків, і що більшим є ступінь ожиріння, то вищий ризик розвитку подагри. У великому дослідженні за участю 12 тис. чоловіків із високим кардіоваскулярним ризиком зниження маси тіла сприяло нормалізації рівнів СК.

2. Подагра і гіперурикемія пов'язані з кардіометаболічними та нирковими захворюваннями. З огляду на це контроль маси тіла та дієтичні заходи мають доповнюватися регулярними фізичними навантаженнями (150-300 хв/тиж помірної інтенсивності).

КОМЕНТАР. Подагра тісно пов'язана з кардіоваскулярними і метаболічними захворюваннями, а також з інсулінорезистентністю і вважається складовою метаболічного синдрому. Крім того, серед пацієнтів із подагрою зростає смертність. Настанови Європейського товариства гіпертензії (ESC) вважають за необхідне визначати рівні СК у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Отже, фізичні навантаження рекомендовані пацієнтам із подагрою та гіперурикемією для зниження кардіоваскулярного ризику, а також для покращення загального стану здоров'я.

3. Збалансоване харчування, як-от дієта DASH, може знижувати рівні СК, ризик розвитку подагри та кардіометаболічний ризик.

КОМЕНТАР. Дієтологічні заходи є невід'ємною складовою ведення пацієнтів із підвищеними рівнями СК. Дієта DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – це модель збалансованого харчування з високим вмістом клітковини, низьким або помірним вмістом жирів, багата на калій, кальцій і магній. Вона орієнтована на переважно рослинну їжу, включає велику кількість овочів і фруктів, горіхів, молочних продуктів із низьким вмістом жиру, пісне м'ясо, рибу та птицю, цільнозернові продукти. Встановлено, що в пацієнтів із подагрою й гіперурикемією дієта DASH сприяє зниженню рівнів СК. Ця дієта є особливо ефективною в пацієнтів віком понад 50 років, у жінок, в осіб з обмеженою фізичною активністю, а також за початково високих рівнів СК. Гіпоурикемічний ефект досягається через 1 місяць і зберігається принаймні 3 місяці.

Інші дієти, не орієнтовані на низький вміст пуринів (середземноморська дієта, обмеження калорій, низько-вуглеводні низькожирові дієти), також можуть знижувати рівні СК і ліпідів крові.

4. Червоне м'ясо, субпродукти та ковбасні вироби можуть підвищувати рівні СК і, відповідно, ризик розвитку подагри. З огляду на це зазначені продукти слід вживати не частіше ніж 2 рази на тиждень і тільки в малих кількостях. Однак вживання багатих на пурини овочів є рекомендованим.

КОМЕНТАР. Вживання червоного м'яса (яловичини, свинини, баранини), яке відрізняється високим вмістом пуринів, підвищує ризик розвитку подагри приблизно на 40%. Усі рослинні пурини, навпаки, є корисними для здоров'я. Багато пуринів містять, зокрема, гриби, бобові, броколі, цвітна капуста.

5. Морепродукти (особливо ракоподібні, мідії, устриці) можуть підвищувати рівні СК, а відтак, і ризик розвитку подагри, тому мають вживатися обмежено. Риба рекомендована для вживання на регулярній основі як складова збалансованого харчування і для профілактики кардіоваскулярних захворювань.

КОМЕНТАР. Морепродукти, які підвищують рівні СК, включають ракоподібних, мідій, устриць, велику жирну рибу (приміром, скумбрію, сардини) і шкіру будь-яких риб. Ризик розвитку подагри за умови високого споживання

цих продуктів зростає на 50%. Інша морська риба рекомендована до вживання як складова здорової кардіоваскулярної дієти, але нечасто і в невеликих кількостях.

6. Вживання алкоголю дозозалежно підвищує ризик розвитку подагри. Особливо слід уникати вживання пива і міцних напоїв. Натомість червоне вино має менший потенціал сприяти виникненню подагри.

КОМЕНТАР. У проведеному в США дослідженні за участю понад 44 тис. чоловіків встановлено, що за вживання алкоголю ≥ 30 г/добу ризик розвитку подагри зростає удвічі. Серед різних типів алкоголю найсильніший зв'язок із подагрою має пиво, далі йдуть міцні напої. За вживання ≥ 2 пляшок (≥ 670 мл) пива на день ризик подагри збільшується у 2,5 рази. Цікаво, що найвищий вміст пуринів мають пиво, виготовлене в невеликих броварнях (так зване крафтове), та безалкогольне пиво.

7. Солодкі безалкогольні напої, фруктові соки та продукти з високим вмістом фруктози здатні підвищувати рівні СК, тому їх не слід вживати. Свіжі фрукти і так звані легкі напої без фруктози не підвищують ризику подагри.

КОМЕНТАР. Великі епідеміологічні дослідження свідчать, що фруктоза суттєво підвищує рівні СК. Через це слід уникати вживання продуктів із доданою фруктозою, багатих на фруктозу соків, особливо апельсинового. Свіжі фрукти є складовою здорових дієт, тому їх вживати можна (але слід обмежити апельсини та солодкі яблука).

8. Регулярне вживання молочних і кисломолочних продуктів рекомендовано всім пацієнтам із подагрою.

КОМЕНТАР. У численних рандомізованих дослідженнях продемонстрований позитивний ефект молока щодо зниження рівнів СК і ризику розвитку подагри. У чоловіків вживання 250 мл молока на день знижувало ризик подагри на 50%. Регулярне вживання молока та йогуртів із низьким вмістом жиру зменшувало ризик подагри на 10%. Цей захисний ефект пов'язують із молочними протеїнами казеїном і лактальбуміном. Цікаво, що соєве молоко підвищує рівні СК на 10%.

9. Регулярне вживання кави сприяє зниженню рівнів СК (у поєднанні з відповідною дієтою та фармакотерапією) і тому є рекомендованим.

КОМЕНТАР. Механізм, завдяки якому кава знижує рівні СК, остаточно не з'ясовано. Імовірно, кофеїн, що міститься в каві, пригнічує ксантиноксидазу, підвищує нирковий кровоток і сприяє екскреції СК із сечею. Також кава, зокрема кава без кофеїну, містить хлорогенову кислоту, яка може зменшувати інсулінорезистентність і в такий спосіб знижувати рівні СК.

10. Вишні (особливо сорт Монморансі) можуть знижувати рівні СК шляхом екскреції із сечею. Утім, дотепер незрозуміло, в якій кількості різні продукти (сік, концентрат, екстракт) забезпечують бажаний ефект. Можливо, що вишні в поєднанні з інгібітором ксантиноксидази мають комплементарну дію.

КОМЕНТАР. Серед усіх рослинних продуктів із СК-знижувальним потенціалом найбільше літератури знайдено для вишень. Вишні з терпким смаком (приміром, сорт Монморансі) містять особливо високі рівні антоціанінів і вважаються корисними для здоров'я. Сьогодні триває перше рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому вивчають ефективність вишневого соку щодо зниження ризику нападів подагри.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами статті: Sautner J., Eichbauer-Sturm G., Gruber J. et al. 2022 update of the Austrian Society of Rheumatology and Rehabilitation nutrition and lifestyle recommendations for patients with gout and hyperuricemia. Wien Klin Wochenschr. 2022 Jul; 134 (13-14): 546-554.

Підготував Олексій Терещенко



ЗМЕНШУЄ СИМПТОМИ ВАРІКОЗУ ТА ГЕМОРОЮ



ШВИДКО^{1,2}



НАДОВГО^{3,4}



Під висловлюванням «симптоми варикозу» ми маємо на увазі венолімфатичну недостатність при варикозній хворобі. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Детралекс® 1000 мг. Показання. Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (важкість у ногах, біль, нічні судороги, набряки, трофічні порушення, включаючи варикозні виразки). Симптоматичне лікування геморою. Протипоказання, спосіб застосування та дози, особливості застосування, побічні реакції та інше. Для отримання повної інформації щодо, показання, протипоказання, способу застосування та доз, особливостей застосування, побічної дії та іншої інформації – будь ласка, ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу РП № UA/4329/01/02. Затверджено Наказ МОЗ України від 18.11.2020 № 2669. Зміни внесено: Наказ МОЗ України від 18.08.2021 №1752 за QR-кодом.

Інформація про препарат Детралекс® 1000 мг. Склад. 1 таблетка містить: 1000 мг мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, яка містить 900 мг діосміну (90%) і 100 мг флавоноїдів у вигляді гесперидину (10%). **Фармакотерапевтична група.** Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Діосмін, комбінації. **Код АТХ C05C A53. Фармакокінетика. Фармакологія.** Детралекс® 1000 мг чинить венотонічну та ангіопротекторну дію, зменшує розтягність вен та веностаз, покращує мікроциркуляцію, знижує проникність капілярів та підвищує їх резистентність, а також поліпшує лімфатичний дренаж, збільшуючи лімфатичний відтік. Доклінічна фармакологія. Експериментальне дослідження на тваринах з використанням моделі «ішемія/реперфузія» показало, що застосування мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції має більш виражену ефективність у зменшенні проникності судинної стінки та виходу плазми крові порівняно з простим діосміном. Цей результат обумовлений наявністю захисної дії на мікроциркуляцію у флавоноїдів, таких як гесперидин, діосметин, лінарин та ізоройфолін, які входять до складу фракції у вигляді гесперидину. Зменшення проникності судинної стінки та виходу плазми крові, яке спостерігалось при застосуванні мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, є більш суттєвим ніж те, що спостерігалось при застосуванні простого діосміну та кожного компонента флавоноїдної фракції окремо. **Показання.** Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (важкість у ногах, біль, нічні судороги, набряки, трофічні порушення, включаючи варикозні виразки). Симптоматичне лікування геморою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої або будь-якої допоміжної речовини. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження щодо взаємодії не проводилися. Протягом післяреєстраційного застосування препарату детер не повідомлялося про жодні клінічно значущі взаємодії з лікарськими засобами. **Особливості застосування.** Застосування цього лікарського засобу при гострому геморой не заміняє спеціалізованої терапії та не перешкоджає лікуванню інших проктологічних захворювань. У разі якщо упродовж короткого курсу лікування симптоми не зникають швидко, слід провести проктологічне обстеження та переглянути терапію. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Дані щодо застосування мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції вагітними жінками відсутні або їх кількість обмежена. Дослідження на тваринах не продемонстрували тератогенного ефекту. Як запобіжний захід бажано уникати застосування препарату протягом періоду вагітності. Годування груддю. Невідомо, чи проникає діюча речовина або її метаболіти у грудне молоко. Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії даним лікарським засобом слід приймати, враховуючи користь від годування груддю для дитини та користь від лікування для матері. Фертильність. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дослідження не проводилися. Відповідно до загального профілю безпеки флавоноїдної фракції, Детралекс® 1000 мг не впливає або має незначний вплив на цю здатність. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Насічка на таблетці призначена для поділу таблетки виключно для полегшення ковтання, але не для поділу на рівні дози. Призначається дорослим. Тривалість терапії визначає лікар залежно від показання до застосування та перебігу захворювання. Венолімфатична недостатність. Рекомендована доза препарату становить 1 таблетку на добу вранці під час їди. Геморойдальна хвороба. Лікування епізодів гострого геморою: по 3 таблетки на добу упродовж 4 днів, потім по 2 таблетки на добу протягом наступних 3 днів. Приймати під час їди. Добову кількість таблеток розподілити на 2-3 прийми. Підтримуюча терапія – 1 таблетка на добу. **Передозування.** Симптоми. Існує обмежена кількість даних про випадки передозування при застосуванні цього лікарського засобу. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося при передозуванні, були реакції з боку шлунково-кишкового тракту (такі як діарея, нудота, біль в абдомінальній ділянці) та реакції з боку шкіри (такі як свербіж, висипання). Лікування. Лікування при передозуванні має включати терапію клінічних симптомів. **Побічні реакції.** Часто: діарея, диспепсія, нудота, блювання. Нечасто: коліт. Рідко: запаморочення, головний біль, нездужання, свербіж, висипання, кропив'янка. Частота невідома:

біль в абдомінальній ділянці, ізольований набряк обличчя, губ, повік, у виняткових випадках – набряк Квінке. **Упаковка.** По 9 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги та ПВХ-плівки; по 2 блістери в коробці з картону. По 10 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги та ПВХ-плівки; по 3 або 6 блістерів в коробці з картону. **Категорія відпуску.** Без рецепта. *Детальна інформація викладена в інструкції.

Висновки зроблено на підставі досліджень: Під висловом «Швидко» маємо на увазі: **1.** Для варикозної хвороби що одноразовий прийом Детралекс® статистично підвищує тонуус вен через 1 годину після прийому прийому. Висновок зроблено на підставі дослідження Amiel R, Barbe M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg/Phlebology-1992-suppl2-41-44. **2.** Для геморою – ефективність з 2 дня терапії. Висновок зроблено на підставі дослідження Cospile M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. Angiology 1994;45:566-573. Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження. 100 пацієнтів були рандомізовані дві групи: пацієнти основної групи приймали Дафлон 500 (в Україні Детралекс®), контрольної – плацебо, за однаковою схемою – 3 г на день 4 дні потім 2 г на день ще 3 дні, 7 днів. Динаміка стану реєструвалася щодня з 2-го по 7-й дні лікування. На 2-й день лікування 42% пацієнтів основної групи (vs. 6% в групі плацебо) відзначили зменшення білю, свербіжу, анального дискомфорту. У 95% пацієнтів групи Детралексу зафіксовано зупинку кровотечі (p=0.006), у 84% пацієнтів цієї ж групи відзначено відсутність болю (p < 0.001). Під висловом «Надовго» ми маємо на увазі: Для варикозної хвороби – довгострокову ефективність яка оцінювалася протягом року застосування Дафлону 500 мг (в Україні Детралекс®) по 2 таблетки щодня, спостерігалось значне зниження клінічних симптомів (функціональний дискомфорт, судороги та вечірні набряки), окружності щиколотки і литок, а також загальної оцінки тяжкості симптомів пацієнтом порівняно з базовими значеннями (n=170, p<0.001 vs baseline) за даними **3.** Luigi Pascarella. Essentials of Daflon 500 mg: From Early Valve Protection to Long-Term Benefits in the Management of Chronic Venous Disease. Current Pharmaceutical Design, 2007, 13, 431-444. Для геморою – зменшення кількості епізодів гострого геморою впродовж 2 місяців лікування. Кількість епізодів гострого геморою у групі Дафлону 500 (в Україні Детралекс®) була значно нижчою ніж у групі плацебо (P < 0.05). Висновок зроблено на підставі дослідження **4.** Godeberge P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. Angiology, 1994; 45: 574-578. До подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження було включено 120 амбулаторних хворих (54 чоловіки, 66 жінок), які страждали на гострий епізод геморою протягом попередніх двох місяців. Вони отримували Дафлон 500 мг (група Д, n=60) або плацебо (група П, n=60) по 2 таблетки на день протягом 2 місяців. Обстеження пацієнтів проводили до включення (T0) та через два місяці (T2). Через 2 місяці лікування % пацієнтів, які мали 1 епізод гострого геморою був значно менший у групі Д (40% проти 76% у групі П, P < 0.05). При цьому загострення було менш тривалим 2,6 днів у групі Д проти 4,6 у групі П та легшим за ступенем тяжкості 1,1 за шкалою від 1 до 3 у групі Д проти 1,6 у групі П (P < 0.01). Терапевтична еквівалентність однієї таблетки 1000 мг до двох таблеток 500 мг доведена у дослідженнях: Кірієнко О., Радак Д. Клінічне дослідження взаємодійності мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, яка приймається 1 раз на день у порівнянні з прийомом двічі на день у пацієнтів із симптоматичним хронічним захворюванням вен; рандомізоване контрольоване подвійне сліпе дослідження за участі 174 пацієнтів, які були рандомізовані на дві групи: MPFF 1000 мг 1 раз на день або MPFF 500 мг 2 рази на день протягом 8 тижнів. International Angiology 2016 August; 35 (4): 399-405. Шелігін Ю. та авт. Клінічне дослідження взаємодійності мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції у таблетці 1000 мг проти 2-х таблеток 500 мг у хворих, що страждають гострим гемороєм; 162 пацієнта були рандомізовані на MPFF 1000 мг (79) та MPFF 500 мг (83). Серйозних побічних явищ не виявлено; Обидва режими були пов'язані зі значним зменшенням анального болю (P < 0.001). Кровотеча припинилася після лікування у 47% пацієнтів, які отримували МФФ 1000 мг, проти 54% – 500 мг. Current Medical Research and Opinion ISSN: 0300-7995 (Print) 1473-4877 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2016.1211520>.

Матеріал призначений для розміщення на онлайн-семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, мобільних додатках у медичній пресі. Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я. Фото з фотобанку.

Імпортёр: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна». 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41. Copyright © 2022 ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені. Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua, www.detralex.ua

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор	В'ячеслав Килимчук	Літературне редагування / коректура: Анастасія Божко Ірина Колесник Юлія Фітісова Олена Дудко Наталія Дехтяр-Дігузова
Випусковий редактор	Галина Теркун	
Менеджер із реклами	Зоя Маймескул	
Контактні телефони		Адреса для листування
Редакція	+380 (44) 521-86-86	04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Відділ маркетингу	+380 (44) 521-86-93	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Відділ передплати.....	+380 (44) 364-40-28	Газету віддруковано в ТОВ «РЕАЛ ПРИНТ», 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, будинок 27, оф.10. Підписано до друку вересень 2022. Замовлення № 0701022. Тираж 28 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

Тираж із 10.05.2022 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

ЗМІСТ



КАРДІОЛОГІЯ

Тривалий вплив потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів на контроль артеріального тиску, метаболічний профіль і клінічні події: результати дослідження Brisighella Heart Study
A.F.G. Cicero, F. Fogacci 30-31

Гіпохолестеринемія в пацієнтів із гострим коронарним синдромом: прогностичне значення й супутні несприятливі чинники
О.Я. Королюк, О.М. Радченко 32-33

Багатонадійні перспективи вторинної профілактики в пацієнтів з ішемічною хворобою серця..... **35**
За підсумками конгресу Європейського товариства кардіологів (серпень 2022 р., м. Барселона, Іспанія)

РЕВМАТОЛОГІЯ

Рекомендації з харчування і способу життя для пацієнтів із подагрою та гіперурикемією **5**

ФЛЕБОЛОГІЯ

Хронічні захворювання вен: сучасні можливості терапевтичного ведення пацієнтів
І.М. Гудз..... 8-9

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ **11**
Медичні команди «Діємо для здоров'я»: як мобільна медицина підтримує здоров'я українців під час війни..... **39**

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

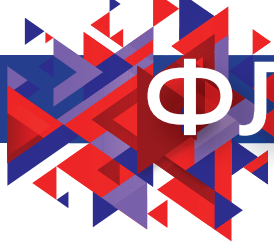
Дисбаланс електролітів у пацієнтів з COVID-19 та його клінічне значення **12-13**

Молнупіравір у лікуванні COVID-19: дайджест нових досліджень **14**

Клінічні дослідження в Україні: погляд крізь призму COVID-19
А.М. Гой, І.І. Князькова, О.М. Радченко 16-17

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Алгоритми лабораторної діагностики порушень у системі гемостазу
О.О. Мельник 15



Хронічні захворювання вен: сучасні можливості терапевтичного ведення пацієнтів

За своїм фахом лікарі загальної практики часто мають справу з різноманітними захворюваннями, які перебувають на межі хірургічних і терапевтичних спеціальностей, у тому числі в галузі флебології. Відтак, надзвичайно важливим аспектом професійного розвитку лікарів первинної ланки є розширення міждисциплінарних знань шляхом обміну досвідом із провідними фахівцями в галузі судинної хірургії. Пропонуємо читачам інтерв'ю, присвячене недооціненим можливостям сімейного лікаря, лікаря загальної практики у вирішенні проблем хронічних захворювань вен, яке дав нашому кореспонденту завідувач кафедри загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Іван Михайлович Гудз.



І.М. Гудз

Наскільки часто у практиці сімейного лікаря зустрічаються пацієнти з хронічними захворюваннями вен та чим небезпечні ці стани?

– Згідно з даними статистики, 8 із 10 пацієнтів, що звертаються до лікаря загальної практики, страждають на хронічні захворювання вен (ХЗВ) (Rabe E. et al., 2012). На перший погляд, проблема ХЗВ не є настільки значною, щоби приділяти їй увагу протягом невеликого часу, котрий виділено на прийом одного хворого. Так, патологія серцево-судинної, дихальної, травної систем становить набагато більше небезпек для пацієнта, ніж варикозно розширені вени, набряки, виразка гомілки. Однак варто взяти до уваги, що, за даними нещодавно опублікованого дослідження, виконаного під керівництвом J. Prochaka (2021), рівень смертності від усіх причин у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями за наявності ознак хронічної венозної недостатності (ХВН) зростає на 51%, за умови приєднання набряків – на 66%, у разі більш пізніх стадій – на 74% порівняно з пацієнтами без ХВН. Отже, нині ХВН вважається достовірним предиктором смертності.

Як класифікують хронічні венозні розлади?

– Сучасна класифікація ХЗВ відома в усьому світі за аббревіатурою CEAP та заснована на оцінці чотирьох параметрів: C – clinic, E – etiology, A – anatomy, P – pathophysiology. Згідно з класифікацією виділяють сім клінічних класів ХЗВ. C0s – об'єктивні ознаки відсутні, але пацієнт констатує наявність таких симптомів, як біль, відчуття важкості та розпирання. На стадії C1 визначається так звана судинна сіточка, але діаметр вен залишається менш як 3 мм. Уже на стадії C2 діаметр перевищує 3 мм, вени добре контуруються під шкірою у вигляді варикозно розширених судин. Стадія C3 являє собою початок ХВН, коли до перелічених ознак приєднуються набряки. На стадії C4 виникають трофічні розлади шкіри у вигляді зміни її кольору (гіперпігментація чи посиніння), а також ущільнення підшкірної клітковини (ліподермосклероз). У разі появи трофічних змін шкіри із загоєною виразкою діагностують стадію C5, а за наявності активної відкритої виразки – C6. Наведена класифікація допомагає лікарю загальної практики легко оцінювати клінічний стан пацієнта з проявами ХВН, яка характерна для C3 – набряки, C4-C6 – трофічні зміни шкіри (Lurie F. et al., 2020).

Яким є клінічний портрет типового пацієнта з ХЗВ?

– З огляду на результати популяційних досліджень світового рівня майже половина обстежених не має об'єктивних проявів ХЗВ (C0-C1), але вже на цих стадіях пацієнти відзначають наявність неприємних відчуттів у нижніх кінцівках, які вказують на ХЗВ. Провідними, але неспецифічними клінічними ознаками ХЗВ є біль, важкість,

втомленість ніг, відчуття набряку, свербіж, синдром неспокійних ніг, парестезії, нічні судороги, пульсація. Перелічені симптоми з'являються та/або посилюються при тривалому перебуванні в положенні сидіння або стоячи, в спеку, на тлі передменструального синдрому, при прийомі гарячої ванни.

Разом із тим і в осіб молодого віку можуть спостерігатися симптоми ХЗВ, розвиток яких може бути зумовлений гіподинамією, надмірним використанням гаджетів та ін. Досить неочікуваними виявилися результати когортного дослідження, проведеного декілька років тому в Івано-Франківському національному медичному університеті серед випускників медичного університету. Ми опитали студентів останнього курсу медичного факультету (n=320) щодо наявності ознак ХЗВ за допомогою спеціального опитувальника. Було встановлено, що 64% студентів у середньому віці 22-27 років уже відчувають біль у нижніх кінцівках, 57% респондентів турбують важкість і напруженість, 31% страждають від нічних судорог. Тільки 17% опитаних не мали жодних скарг із боку нижніх кінцівок. Проявом будь-якого захворювання вважали свої скарги 2% студентів, 55,3% мали намір провести ультразвукове дослідження (УЗД) вен, 12,8% вважали, що виявлені симптоми потребують корекції способу життя та 29,8% були готові приймати медикаменти для полегшення симптомів у ногах.

Яким є патогенез розвитку ХЗВ?

– Основою патогенезу ХЗВ є венозна гіпертензія та запалення венозного ендотелію, що призводить до порушення функції венозних клапанів і змін у стінці вени, перешкоджає нормальному відтоку крові, зумовлює порушення гемодинаміки мікроциркуляторного русла та метаболічних процесів тканин. Провідну роль у розвитку захворювання відіграють зміни структури венозної стінки, гемодинамічні порушення,

вроджена чи набута недостатність клапанного апарату вен.

Хронічна гіпертензія призводить до формування ендотеліальної дисфункції, яка супроводжується посиленою продукцією прозапальних медіаторів, а також больовими відчуттями в нижніх кінцівках. За відсутності адекватного лікування патологічний процес неухильно прогресує (Jantet G., 2002; Bergan et al., 2006).

Яким є підґрунтя основних клінічних ознак ХЗВ?

– Відповідно до сучасних уявлень, усі клінічні ознаки ХЗВ мають своє особливе підґрунтя. Більшість із них спричинена запальними процесами в капілярах із виділенням в умови гіпоксії великої кількості прозапальних медіаторів, які активують чутливі мульти-модальні ноцицептори С-волокон у нервових волокнах (Chang S.L. et al., 2018). Наприклад, відчуття болючої пульсації з'являється за варикозно розширених вен і являє собою гемодинамічну складову рефлюксів. Точний патогенез напруженості та тиснення в ногах невідомий, але вважають, що їх причиною є накопичення рідини в анатомічних компартментах. Важкість виникає при тривалому стоянні або сидінні, але зазвичай не пов'язана зі значним порушенням венозної макромодинаміки. На відміну від важкості втомі виникає після певної фізичної активності або довгого стояння, точні механізми її розвитку невідомі. Відчуття набрякості пов'язане з виникненням мікронабряків у підшкірній клітковині та м'язах, що спричинені мікроциркуляторними розладами. Судороги в литкових м'язах, які виникають переважно вночі, більше турбують жінок; з'являються вони внаслідок ХЗВ-асоційованої запальної невропатії. Свербіж у хворих на ХЗВ спричиняє застійний дерматит за умови виникнення рефлюксів у поверхневій і венозній системах; свербіння посилюється підвечір і вночі, часто пов'язане з болем. Синдром неспокійних ніг пацієнти описують як неможливість знайти місця для ніг, а науковці

пояснюють виникнення мимовільних рухів подразненням аферентних нервових волокон дилатованими венами. Відчуття поколювання або наявності голок/шпильок у ногах є наслідком периферичної нейропатії та венозної гіпертензії. Пекуча шкіра, котра описується хворими як припливи тепла у шкірі, що потребує охолодження, являє собою ранній прояв периферичної нейропатії. Проте не завжди перелічені симптоми вказують саме на венозні розлади; варто зважати на індивідуальні особливості пацієнта, клінічний контекст виникнення симптомів.

Які підходи до лікування ХЗВ нині застосовуються?

– Характеризуючи сучасні міжнародні настанови щодо лікування ХЗВ, слід підкреслити їхній доказовий характер. Згідно з положеннями сучасних міжнародних рекомендацій, лікування пацієнтів із ХЗВ на стадії C0s передбачає зміну способу життя та консервативну терапію. Проводити корекцію способу життя потрібно з огляду на чинники ризику ХЗВ: тривале перебування в положенні стоячи або сидіння, малорухливий спосіб життя, бідна на клітковину їжа, дія високих температур, тісний одяг, що облягає, носіння взуття на високих підборах. Особливого підходу потребують пацієнти з наявністю гормональних (вагітність, застосування пероральних контрацептивів) та інших сприятливих чинників (спадковість, жіноча стать, похилий вік, тромбоз глибоких вен, ожиріння (Gloviczki P. et al., 2018)).

Консервативна терапія заснована на призначенні венотоніків із доведеною ефективністю. Найбільшу доказову базу має оригінальна мікронізована очищена фракція флавоноїдів (МОФФ), відома в Україні під торговою назвою Детралекс®. На відміну від багатьох інших венотоніків МОФФ здатна одночасно позитивно впливати на більшість патогенетичних ланок розвитку ХЗВ: нормалізувати тонус вен, покращувати проникність капілярів і лімфовідтік, чинити протизапальну дію на стінки вен

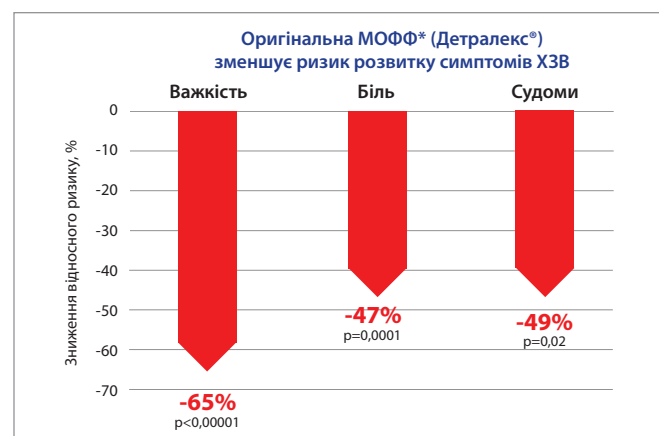


Рис. 1. Ефективність МОФФ (Детралекс®) у зниженні симптомів ХЗВ

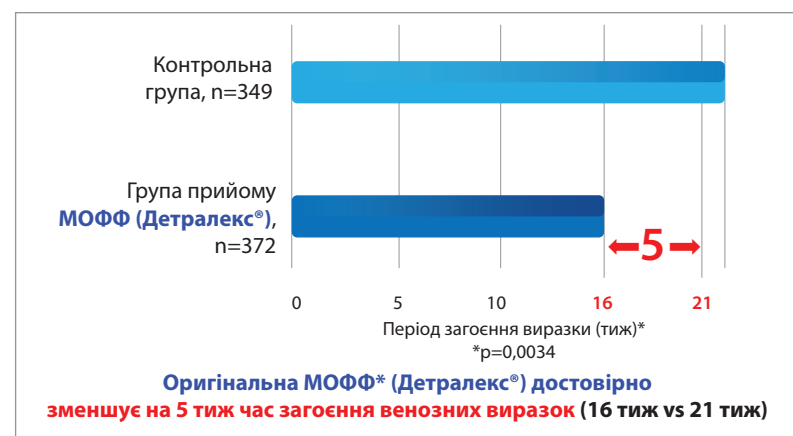


Рис. 2. Вплив МОФФ (Детралекс® 1000) на швидкість загоєння венозних виразок

* Оригінальна МОФФ зареєстрована в Україні під торговою маркою Детралекс® 500 та Детралекс® 1000. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Детралекс® 1000 мг. Показання. Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (важкість у ногах, біль, нічні судороги, набряки, трофічні порушення, включаючи варикозні виразки). Симптоматичне лікування геморою. Протипоказання, спосіб застосування та дози, особливості застосування, побічні реакції та інше. Повну інформацію див. Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Детралекс® 1000 мг. P/n № UA/4329/01/02 від 18.11.2020 № 2669, зміни внесені 18.08.2021, Наказ МОЗ №1752.

і капілярів, усувати гемореологічні порушення. Результати, отримані в нещодавно опублікованому системному огляді (2018), переконливо доводять, що МОФФ (Детралекс®) ефективна в зменшенні більшості симптомів і набряку при ХЗВ, включаючи функціональний дискомфорт, трофічні розлади й поліпшення якості життя пацієнтів. Результати метааналізу семи досліджень (n=1692), у яких пацієнти з ХЗВ отримували лікування МОФФ (Детралекс®) протягом 1-4 міс, довели ефективність Детралекс® порівняно з плацебо. Встановлено, що застосування оригінальної МОФФ* (Детралекс®) зменшує ризик розвитку таких симптомів, як важкість, біль і судоми на 65, 47 і 49% відповідно (в усіх випадках $p<0,05$; рис. 1) (Kakkos S. et al., 2016).

Для кращого сприйняття представлені інформації пропоную розглянути клінічний випадок. Пацієнтка, 30 років, офісна працівниця, прийшла на прийом до сімейного лікаря зі скаргами на важкість у ногах у вечірній годині, при спокійній погоді – відчуття набряку наприкінці дня, нийочий біль у гомілкях, нічні судоми в литках. Зазначені симптоми турбували пацієнтку протягом останніх 3 міс. Під час об'єктивного огляду на обох ногах варикозні вени не виявлено, локальна температура, колір і тургор шкіри нормальні, чутливість не порушена, відзначено незначну набряклість у ділянці кісточок. За порадами колег, пацієнтка пройшла УЗД вен нижніх кінцівок, порушень кровотоку не виявлено. На підставі отриманих даних і відповідно до міжнародних рекомендацій сімейний лікар діагностував ХЗВ, стадію С0 за класифікацією СЕАР, радив пацієнтці змінити спосіб життя та призначив консервативну терапію із застосуванням МОФФ (Детралекс®) 1000 мг 1 раз на добу протягом 3 міс. Через місяць лікування хвора відзначила зникнення нічних судом і болі в ногах, важкість у ногах та відчуття набряку наприкінці робочого дня вже не виникали; пацієнтка добре почувалася навіть за потреби носити взуття на високих підборах. Незважаючи на такий швидкий ефект, пацієнтка приймала препарат 3 міс, як прописав лікар.

Наведу результати обстеження й лікування мультиморбідної пацієнтки, котра одночасно страждала на ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію, ожиріння та мала венозну виразку на правій гомілці. В анамнезі хвора була двічі прооперована з приводу варикозної хвороби; виразка тричі загоювалася амбулаторно, 2 тиж тому вона знову відкрилася спонтанно. Незважаючи на стан середньої тяжкості, хвора категорично відмовлялася від консультації судинного хірурга та наполягала на консервативному лікуванні рецидивної венозної виразки. Згідно з міжнародними рекомендаціями з лікування ХЗВ стан вен хворої відповідав стадії С6, тому на додачу до корекції способу життя, компресійної терапії, місцевого лікування її показано призначення фармакологічних засобів і проведення хірургічного лікування, склеротерапії.

Як фармакотерапія пацієнтів був рекомендований венотонік МОФФ (Детралекс®), який дозволяє знизити симптоми ХЗВ: важкість у ногах, біль, нічні судоми, набряки і пришвидшити загоєння виразок (рис. 2) (Coleridge-Smith P. et al., 2005). Детралекс® 1000 містить 5 компонентів, які діють синергічно, а спеціальна мікронізація активної речовини забезпечує високу біодоступність. Детралекс® призначають по 1 таблетці 1000 мг на добу вранці під час їди, що є зручним для пацієнтів. Згідно з інструкцією, тривалість терапії препаратом Детралекс® 1000 визначається лікарем. Зазвичай курс фармакологічного лікування триває 3 міс, при тропічних змінах шкіри може становити понад 6 міс.

? Яку роль має консервативне лікування в сучасних рекомендаціях із ведення ХЗВ?

– Відповідно до оновлених настанов Європейського товариства судинної хірургії (ESVS, 2022), консервативне лікування є важливою складовою ведення пацієнтів із ХЗВ. Воно ґрунтується на фізіотерапії, компресійній терапії та на призначенні флеботропних препаратів, здатних ефективно покращити венозну гемодинаміку та вплинути на патогенез захворювання. МОФФ (Детралек® 1000) має досить велику доказову базу щодо можливості зменшувати симптоми ХЗВ, багаторічний досвід застосування в клінічній практиці засвідчив її високу ефективність при лікуванні пацієнтів із різноманітними проявами ХЗВ.

Отже, сучасне ведення пацієнтів із ХЗВ залежить від стадії захворювання та включає корекцію способу життя, фармакотерапію, компресійну терапію, склеротерапію та усунення патологічних рефлюксів за допомогою як малоінвазивних процедур (наприклад, лазерної абляції), так і відкритого оперативного втручання (проте частка останніх має сталу тенденцію до зменшення на користь ендовенозних методик). Призначення консервативної фармакотерапії показано на будь-якій стадії захворювання; ефективність Детралекс® доведено в клінічних дослідженнях.

Підготувала **Тетяна Можина**



? Чи завжди успішне консервативне лікування?

– На жаль, консервативна терапія не завжди дозволяє досягти бажаних результатів. Іншою проблемою, з якою також часто стикаються лікарі сімейної медицини, є мультиморбідні пацієнти із хронічними виразками нижніх кінцівок, тобто з такими виразками, котрі не надають позитивної реакції на лікування протягом 3 міс або не загоюються протягом 12 міс. Згідно зі статистичними даними, 0,6–3% населення страждає на венозні виразки, які навіть після успішного місцевого лікування рецидивують протягом найближчих 3 міс; імовірність такого рецидиву становить до 70% (Harrisson M. et al., 2001).

Венозні виразки є складним питанням для системи охорони здоров'я. Тільки в 40% випадків виразка гомілки має венозне походження, тому оптимальним рішенням сімейного лікаря, котрий уперше виявив хворого з трофічним ураженням шкіри, є скерування пацієнта до судинного хірурга з метою подальшого обстеження та виявлення причин виникнення виразки. Сімейний лікар може взяти участь у лікувальному процесі тільки після підтвердження венозного походження трофічної виразки.

? Якими є патофізіологічні особливості виникнення венозних виразок і якими є підходи до їх ведення?

– Близько 74-93% пацієнтів із трофічними ураженнями шкіри мають недостатність поверхневих вен, у 17-54% хворих виявляють тільки одне порушення, зазвичай у вигляді поверхневого рефлюксу (Hanrahan L. et al., 1991). Основою лікування венозних виразок є корекція порушень венозного кровотоку, але перед призначенням будь-яких флеботропних засобів потрібно виключити онкологічний процес шкіри, особливо в тих хворих, у яких виразка гомілки не загоюється понад 3 міс.

[illegible][illegible]

Імпорт: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна», 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41. Copyright © 2022 ТОВ «Сервіс Україна». Усі права захищені. Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua, www.detralex.ua

ЗМЕНШУЄ СИМПТОМИ ВАРИКОЗУ ТА ГЕМОРОЮ

ШВИДКО^{1,2}

НАДОВГО^{3,4}

НОВИНИ МОЗ



МОЗ випускатиме щотижневий дайджест новин «COVID-19. Цифри і факти»



Започатковано випуск щотижневого дайджесту новин «COVID-19. Цифри і факти». Його готують національні експерти в межах спільного зі Світовим банком проєкту Міністерства охорони здоров'я України «Екстрене реагування на COVID-19 та вакцинація в Україні».

Це коротка добірка актуальної інформації з достовірних українських та іноземних джерел, доступна в одному продукті, що заощаджує час для її самостійного пошуку. Такі актуальні факти й цифри будуть корисними як медичним працівникам, так і всім зацікавленим сторонам з активною позицією на підтримку вакцинації, а також представниками медіа для створення повідомлень про COVID-19 та вакцинацію.

Кожен випуск дайджесту міститиме основну статистику захворюваності на COVID-19 та дані вакцинальної кампанії за тиждень. Також у щотижневому дайджесті публікуватимуться огляди оновлень нормативних документів, зокрема наказів МОЗ та позицій НТГЕІ, відповіді на «гарячі питання» за темою, новини науки і важливі приклади протидії коронавірусу SARS-CoV-2 зі світової практики.

Перший випуск щотижневого дайджесту «COVID-19. Цифри і факти» доступний за посиланням: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/COVID_digest_01_2022_09_27.pdf

За матеріалами пресслужби Центру громадського здоров'я МОЗ України:

<https://phc.org.ua>



Основні науково-практичні напрями

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

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

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ



ПСИХІАТРІЯ

Нейроксон®: 10 років ефективного застосування

в клінічній практиці

Л.А. Дзяк, М.А. Тріщинська, Ю.Ю. Кобеляцький та ін. 2-3

Гамалате-В₆ у лікуванні тривожних станів 36

Хронічна запальна демієлінізувальна полінейропатія:

нове в діагностиці та лікуванні

М.М. Орос 37

Когнітивні порушення в пацієнтів

з ішемічною хворобою серця 38

Посттравматичний стресовий розлад

в умовах воєнного стану:

місце та можливості фітотерапії

О.М. Радченко 42-43

Тривожний розлад у практиці сімейного лікаря:

як розпізнати та безпечно подолати?

М.М. Кочуєва 44

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Віруліцидна ефективність льодяників

із фіксованою комбінацією цетилпіридинію хлориду

та бензидаміну гідрохлориду проти вірусу грипу А

Андрій Штаєр, Тіна Мікулетич, Тяша Церар Кішек та ін. 20-21

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

До питання щодо залізодефіцитної анемії

О.М. Біловол, І.І. Князькова 22-23

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Laboratoires Théa (Франція): революційні інновації

в офтальмології. Історія та сьогодення

Ж.-Ф. Шибре, Е. Смольська 24-27

Гіалуронова кислота

в лікуванні хвороби сухого ока 28

Дисбаланс електролітів у пацієнтів з COVID-19 та його клінічне значення

Електролітні порушення доволі часто виявляють у хворих на COVID-19. Сьогодні достеменно відомо про ризик розвитку гіпомagneмії та гіпокаліємії на тлі коронавірусної інфекції. Недостатність зазначених мікроелементів може обтяжувати перебіг коронавірусної інфекції та сприяти розвитку ускладнень цього захворювання.

Фізіологічна роль магнію

Роль магнію в метаболізмі клітин і тканин є складною та багатофакторною; насамперед він має роль ключового сигнального елемента й метаболіту для забезпечення фізіологічних процесів на клітинному рівні [1-4]. Відомо, що магній – кофактор >600 ферментів й активатор ≈200 біохімічних реакцій. Магній є незамінним у підтримці низки таких життєво важливих функцій: формування кісткової тканини, нервово-м'язова активність, сигнальні шляхи, біоенергетика, метаболізм глюкози, ліпідів і білків, стабільність ДНК/РНК, проліферація клітин [5].

Загальна кількість магнію в організмі дорослої людини становить ≈25 г, з яких 50-60% міститься в кістках, решта 40-50% – у м'яких тканинах, <1% – у крові. Магній здебільшого всмоктується тонким кишечником і меншою мірою – товстим кишечником та виводиться нирками [6]. Дефіцит магнію через недостатнє споживання з їжею в практично здорових людей є відносно рідкісним явищем, оскільки нирки дуже чутливо регулюють його екскрецію; концентрація магнію в сироватці крові може бути ефективно буферизованою за рахунок ниркової екскреції, а також (частково) – за рахунок його вивільнення з кісткової тканини, тому показник концентрації магнію в сироватці крові в межах референтного діапазону не може виключати стану системного виснаження магнію, а клінічний вплив дефіциту магнію можна легко недооцінити [7-9]. Однак за відсутності репрезентативного та легко вимірюваного біомаркера для оцінки забезпеченості магнієм слід покладатися на рівень магнію в сироватці крові.

Зв'язок між дефіцитом магнію та патогенезом COVID-19

Відомо про важливу роль магнію в захисті від вірусних інфекцій, оскільки адекватні внутрішньоклітинні його концентрації необхідні для забезпечення цитотоксичної активності Т-лімфоцитів, а також природних клітин-кілерів [10]. Водночас слід згадати, що магній потрібний для синтезу, транспортування й активації вітаміну D, який є імуномодулювальним гормоном [11]. Дефіцит вітаміну D пов'язують з різними інфекційними захворюваннями, в т. ч. з інфекціями верхніх дихальних шляхів [12].

Магній стабілізує мембрани мастоцитів, локалізованих у підслизовій

оболонці дихальних шляхів і альвеолярних перегородках, запобігаючи тим самим їхній дегрануляції та вивільненню численних прозапальних медіаторів; регулює активність нейтрофілів і макрофагів, пригнічує окислювальний стрес [13].

Окрім потенціювання та гармонізації імунної функції, рівень магнію може впливати на початкову фазу інфекції SARS-CoV-2. Відомо, що білок вірусного шипа (S) зв'язується з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), який експресується в багатьох тканинах. Щоб відбулося злиття між вірусною та клітинною мембранами, білок S має бути протеолітично розщеплений протеазами клітини-хазяїна – здебільшого трансмембранною серин-протеазою-2 (TMPRSS2) і конвертазою фурином [14]. Магній відіграє певну роль у пригніченні активності цих ферментів. Попередні результати демонструють, що додаткове застосування магнію посилює метилювання промотора TMPRSS2; саме це перешкоджає транскрипції та знижує експресію цього ферменту [15]. Крім того, завдяки своїй антагоністичній дії щодо кальцію магній може перешкоджати активації кальційзалежного фурина [16]. Отже, дефіцит магнію може сприяти посиленню інвазивності вірусу SARS-CoV-2.

Слід зазначити, що низький рівень магнію також асоціюється зі збільшенням концентрації медіаторів запалення, сприяючи розвитку т. зв. цитокинового шторму, який лежить в основі патогенезу складних клінічних проявів SARS-CoV-2 [17, 18]. У разі додаткового введення магнію реалізується ефект блокування кальцієвих каналів. Це перешкоджає

притоку кальцію до імунокомпетентних клітин, унаслідок чого обмежуються активація ядерного фактора NF-κB і продукція прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, який вважається ключовим ініціатором цитокінового шторму [19-21]. Систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрували зворотний зв'язок між прийомом магнію, рівнями С-реактивного білка та вираженістю проявів системного запалення [22, 23]. На моделі гострого ураження легень введення магнію зменшувало навколобронхіальну інфільтрацію клітинами запалення, альвеолярну септальну інфільтрацію й альвеолярний набряк [24].

Відомо, що низький уміст магнію спричиняє посилене вивільнення β-тромбоглобуліну та тромбоксанів, що сприяє агрегації тромбоцитів, розвитку тромбоемболічних ускладнень [25]. Ушкодження ендотелію, стан гіперкоагуляції є ключовими компонентами тріади Вірхова та пояснюють високу частоту тромбоемболічних подій у пацієнтів з COVID-19.

Крім того, інші симптоми, про які повідомляють пацієнти з COVID-19, як-от астения, міалгії, тривога, депресія, безсоння, можуть бути пов'язані з дефіцитом магнію [26].

Завдяки своїм судинорозширювальним, протизапальним і антитромботичним ефектам магній здатен зменшувати респіраторні симптоми та покращити функцію легень у пацієнтів з COVID-19. Усі ці ефекти можуть сприяти зменшенню невідповідності вентиляції та перфузії, яка є однією з найважливіших причин гіпоксемії у пацієнтів з COVID-19, а також покращенню оксигенації у цих хворих [27].

Нещодавно проведене дослідження продемонструвало, що низький уміст магнію знижує функцію діафрагми в експериментальній моделі сепсису [28]. Отримані результати свідчать про те, що дефіцит магнію може зумовити необхідність проведення штучної вентиляції легень через порушення скоротливості діафрагми.

Також слід згадати, що дефіцит магнію впливає на мікробіоту кишечника, мікробіоту дихальних шляхів та імунну відповідь [29]. Наразі продовжується вивчення зв'язку між дисбактеріозом і тяжкістю перебігу COVID-19 [30].

Оптимальний статус магнію необхідний для синтезу, транспортування та активації вітаміну D, який є імуномодулювальним гормоном [31]. Дефіцит вітаміну D пов'язують з різними інфекційними захворюваннями, в т. ч. з інфекціями верхніх дихальних шляхів [32]. Сьогодні опубліковано чимало ретроспективних досліджень, котрі свідчать про значну поширеність дефіциту вітаміну D серед пацієнтів із COVID-19 [33]. Дослідження у 20 європейських країнах підтвердило зв'язок дефіциту вітаміну D з показниками смертності від коронавірусної інфекції [34]. Призначення вітаміну D уже тривалий час застосовується в клінічній практиці для профілактики/лікування COVID-19. У пацієнтів із недостатністю магнію сироватковий рівень 1,25(OH)D часто залишається низьким, незважаючи на прийом препаратів вітаміну D [33].

Можливі механізми впливу магнію на патогенез COVID-19 представлено на рисунку.

Магній при COVID-19: клінічні дослідження

Ключова роль магнію в підтримці належної імунної, судинної, легеневої функції теоретично підтверджує гіпотезу про те, що статус магнію може впливати на сприйнятливості до SARS-CoV-2 та відповідь на інфекцію. В декількох останніх дослідженнях проаналізували рівень магнію в пацієнтів з COVID-19 і оцінили їхній зв'язок із результатами захворювання. Zeng і співавт. вивчили наслідки лікування 300 пацієнтів з COVID-19 та виявили, що складні випадки захворювання (насичення киснем ≤93% у спокої або необхідність лікування у відділенні інтенсивної терапії) демонструють значно нижчі рівні магнію, ніж випадки легкого та помірного ступенів. Така різниця виявлялася з початку розвитку COVID-19 та зберігалася постійно протягом клінічного перебігу захворювання [34].

Крім того, низький рівень магнію виявився предиктором ризику смерті пацієнтів з COVID-19. Ретроспективне

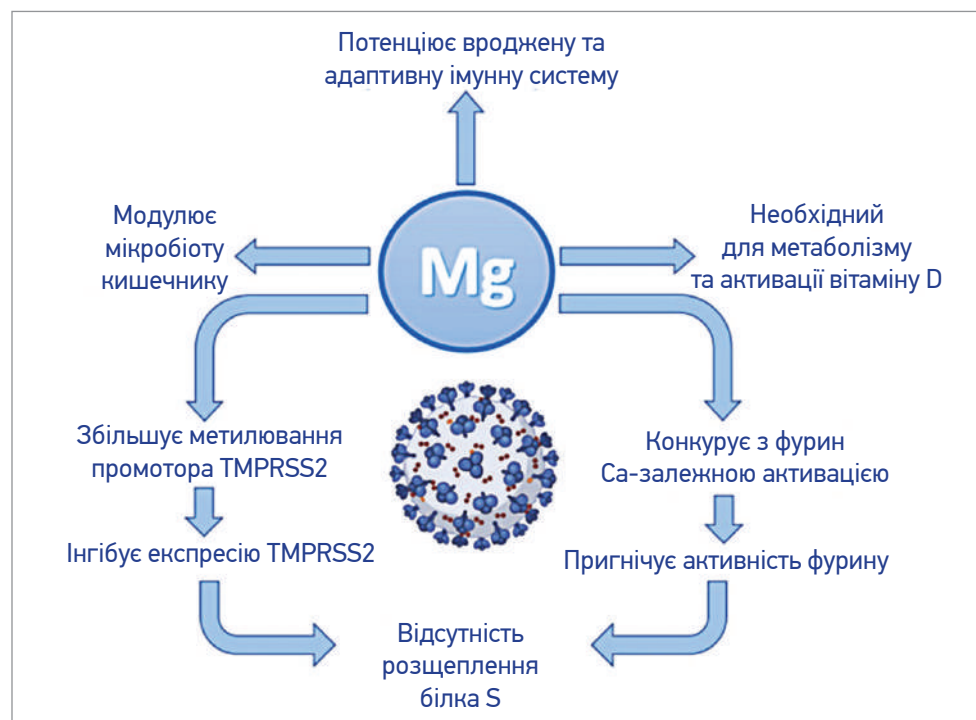


Рис. Можливі механізми впливу магнію на патогенез COVID-19

дослідження продемонструвало, що у 63 осіб із летальним наслідком рівень магнію під час госпіталізації був значно нижчим, ніж у 396 тих, хто вижив ($1,61 \pm 0,19$ проти $1,81 \pm 0,23$ мг/дл відповідно) [35].

Частим спотворювальним фактором у таких дослідженнях є те, що люди із супутніми захворюваннями, як-от гіпертонія, серцево-судинні захворювання, діабет і ожиріння, які більш схильні до розвитку тяжкої форми COVID-19, часто мають низький рівень магнію. Для виключення цього впливу Sarvazad і співавт. провели когортне дослідження, проаналізувавши електролітний статус у пацієнтів із COVID-19 під час госпіталізації. Хворих із раком, діабетом, гіпертонією, серцево-судинними або ж з нирковими захворюваннями в анамнезі не залучали до дослідження. У 32% госпіталізованих без супутнього основного захворювання була виявлена гіпомагніємія ($1,26\% - 1,7$ мг/дл), у 6% – тяжка гіпомагніємія ($<1,25$ мг/дл), у 14% – гіпермагніємія ($>2,6$ мг/дл). Виявилося, що пацієнти з гіпомагніємією частіше потребували лікування в умовах відділення інтенсивної терапії [36].

На жаль, наразі недостатньо випробувань, які б вивчали вплив додаткового призначення магнію на клінічний перебіг COVID-19. Сьогодні відомо лише про 1 опубліковане інтервенційне дослідження, яке передбачало додавання магнію пацієнтам із COVID-19. У когорті з 43 пацієнтів (віком >50 років) 17 хворих отримували комбінацію вітаміну D, магнію та вітаміну B₁₂ із самого початку госпіталізації. Група втручання продемонструвала значне зниження частки пацієнтів із клінічним погіршенням. Захисний ефект добавки зберігався після поправки на вік і гіпертензію [37].

Гіпокаліємія в пацієнтів із COVID-19

Вірус SARS-CoV-2 інфікує клітини через взаємодію з рецептором ACE2, який знаходиться здебільшого на поверхні серця, печінки, нирок і легень. Зв'язування ACE2 вірусом посилює деградацію рецептора, що зменшує інгібування класичної осі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та спричиняє підвищення рівня альдостерону. Останній сприяє виведенню калію із сечею [38].

До інших можливих причин розвитку гіпокаліємії у пацієнтів із COVID-19 слід віднести шлунково-кишкові втрати, ураження тубулярного апарату нирок, зокрема через прямий цитотоксичний ефект вірусу SARS-CoV-2, прийом лікарських засобів [39, 40].

Гіпокаліємія є потенційно небезпечним розладом, який може підвищувати ризик порушень серцевого ритму, а також зумовлювати дихальну дисфункцію [6]. Також відомо, що гіпокаліємія асоціюється з тяжчим перебігом COVID-19. Зокрема, в одному з досліджень виявлено, що гіпокаліємія під час госпіталізації була пов'язана зі зростанням частоти проведення інвазивної механічної вентиляції легень

[41]. За даними інших дослідників, низький рівень калію спостерігається у 85% пацієнтів із тяжкою коронавірусною інфекцією [42].

Ретроспективне обсерваційне дослідження, проведене за участю 320 некритично хворих пацієнтів, продемонструвало, що особи з гіпокаліємією потребували значно тривалішої госпіталізації [43].

Отже, раннє виявлення та лікування порушень гіпокаліємії є життєво важливим і може покращити результат лікування пацієнтів із COVID-19.

Слід зазначити, що гіпокаліємія досить складно піддається корекції на тлі супутньої гіпомагніємії, тому рекомендується призначати препарати калію та магнію одночасно [25].

ДОВІДКА «ЗУ»

Добре відомим на українському ринку препаратом, який поєднує у своєму складі калієву та магнієву солі аспарагінової кислоти, є Панангін Форте.

Цей препарат характеризується такими властивостями:

- ✓ швидко відновлює рівні калію та магнію в організмі;
- ✓ не має кумулятивного ефекту;
- ✓ покращує метаболічні процеси, зокрема в міокарді;
- ✓ чинить антиаритмічну дію;
- ✓ знижує ризик розвитку тромботичних ускладнень;
- ✓ може застосовуватися із профілактичною метою та у відновлювальному періоді.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

3У

Регулярне живлення для серця



ПОДВІЙНЕ ДОЗУВАННЯ
магнію та калію

ЗРУЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
1 таблетка 3 рази на добу

ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ
дотримання пацієнтом рекомендацій лікаря

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПАНАНГІН ФОРТЕ

Склад: діючі речовини: магнію аспарагінат, калію аспарагінат; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 280 мг магнію аспарагінату (у вигляді 350 мг магнію аспарагінату тетрагідрату); 316 мг калію аспарагінату (у вигляді 332,6 мг калію аспарагінату гемігідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні речовини. Препарати інших мінеральних речовин. Код АТХ А12С Х. **Показання.** Додаткова терапія при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтам у постінфарктний період) і порушеннях ритму серця (насамперед при шлуночкових аритміях), за рекомендацією лікаря. Додаткова терапія при лікуванні препаратами наперстянки, за рекомендацією лікаря. Як доповнення до дієти для збільшення рівнів магнію і калію в організмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гостра або хронічна ниркова недостатність. Хвороба Аддісона. Атріовентрикулярна блокада III ступеня. Кардіогенний шок (артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. Максимальна добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: при застосуванні великих доз препарату можливе збільшення частоти випорожнень. За деякими даними, можуть виникати нудота, блювання і біль у животі. **Умови зберігання.** Зберігати за температури не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 15 таблеток у блістері. По 4 блістери у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** БАТ «Гедеон Ріхтер».

Реєстраційне посвідчення № UA/18351/01/01 від 30.09.2020. Інструкція затверджена / Зміни внесені: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2220 від 30.09.2020.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

 **GEDEON RICHTER**

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:

01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.

Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.

E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua



Молнупіравір у лікуванні COVID-19: дайджест нових досліджень

Молнупіравір у вакцинованих і невакцинованих пацієнтів із COVID-19 [1]

У дослідження II фази AGILE CST-2 вивчали безпеку й вірологічну ефективність молнупіравіру у вакцинованих і невакцинованих пацієнтів.

Дорослих амбулаторних пацієнтів із підтвердженою за допомогою ПЛР інфекцією SARS-CoV-2 у межах 5 днів від появи симптомів рандомізували 1:1 для отримання молнупіравіру (800 мг двічі на день протягом 5 днів) або плацебо. Первинною кінцевою точкою був час до ПЛР-негативного мазка; вторинні точки включали зміни титрів вірусу на 5-й день, безпеку та переносимість, клінічне прогресування та суб'єктивні зміни симптомів.

Загалом у дослідженні взяли участь 180 пацієнтів (по 90 у кожній групі), 50% хворих були вакциновані. Виявленими варіантами SARS-CoV-2 були дельта (40%), альфа (21%), омікрон (21%) та EU1 (16%).

Середній час до негативної ПЛР становив 8 днів у групі молнупіравіру проти 11 днів у групі плацебо (відношення шансів – ВШ – 1,30; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,92-1,71; $p=0,07$) без суттєвої різниці між вакцинованими та невакцинованими пацієнтами.

Титри вірусу на 5-й день були статистично значно нижчими в групі молнупіравіру. Аналіз підгруп показав, що ця різниця залишилася достовірною у вакцинованих осіб (що свідчить про чітку вірологічну ефективність у цих хворих), проте не серед невакцинованих пацієнтів.

Жоден пацієнт у групі молнупіравіру не потребував госпіталізації, натомість у групі плацебо госпіталізували 4 хворих. Крім того, в обох групах не було випадків смерті, десатурації $O_2 < 92\%$ та потреби в механічній вентиляції.

Частота небажаних подій (НП) статистично не відрізнялася між групами. НП 3 ступеня спостерігали в 1 пацієнта групи молнупіравіру (гіпертензія) та в 4 хворих групи плацебо. НП 4 ступеня не реєстрували.

Отримані результати свідчать, що молнупіравір добре переноситься й виявляє високу противірусну ефективність як у вакцинованих, так і в невакцинованих хворих на COVID-19 із широким спектром варіантів вірусу.

Безпека й ефективність молнупіравіру в реальній клінічній практиці Італії [2]

Для оцінки застосування молнупіравіру в реальних умовах італійські вчені виконали ретроспективний аналіз пацієнтів із COVID-19, які отримували лікування молнупіравіром у період з 10 січня по 31 березня 2022 року в одному клінічному центрі.

Молнупіравір призначали відповідно до рекомендацій Італійського агентства з лікарських засобів, а саме дорослим пацієнтам із нещодавніми симптомами (≤ 5 днів), які не потребували кисневої терапії та мали високий ризик прогресування через наявність хронічних захворювань.

Загалом аналіз охопив 192 пацієнти (середній вік – $70,4 \pm 15,4$ року), з яких 144 хворі (75%) були віком понад 60 років. Протягом спостереження у 20 (10,4%) учасників відбулося прогресування захворювання. Багатовимірний аналіз показав, що підвищений ризик прогресування був пов'язаний зі старшим віком, неврологічними захворюваннями, наявністю задишки на момент появи симптомів й інфікуванням SARS-CoV-2 під час перебування у лікарні. Натомість ранній початок лікування молнупіравіром асоціювався зі зниженням ризиком прогресування. Також молнупіравір був украй безпечним, про що свідчили низька частота НП (6,8%) і лише 1 випадок дострокового припинення лікування.

Як зазначають автори, дослідження підтверджує ефективність і безпеку молнупіравіру в умовах реальної клінічної практики в когорті з високою часткою пацієнтів літнього віку зі значною коморбідністю.

Ефективність молнупіравіру проти різних субваріантів SARS-CoV-2 омікрон [3]

Станом на червень 2022 року варіант SARS-CoV-2 омікрон (B.1.1.529) поділений на 5 окремих субваріантів: BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 та BA.5. Більшість циркулювальних субваріантів омікрону належать до BA.2, однак у багатьох регіонах світу швидко зростає поширеність субваріантів BA.2.12.1 (субваріант BA.2), BA.4 та BA.5.

У дослідженні *in vitro* японські вчені оцінили інгібіторну ефективність молнупіравіру проти цих субваріантів SARS-CoV-2. Було встановлено, що показник IC_{50} молнупіравіру (концентрація, яка пригнічує 50% вірусів) для нових субваріантів є таким самим, як і для родового штаму SARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo.

Ці результати свідчать, що молнупіравір зберігає високу противірусну активність проти нових субваріантів SARS-CoV-2 омікрон.

Геномна варіабельність SARS-CoV-2 у відповідь на лікування молнупіравіром [4]

Механізм дії молнупіравіру полягає в інгібуванні синтезу РНК SARS-CoV-2 шляхом індукування транзиторних мутацій G→A та C→U. Утім, дотепер було невідомо, чи може зумовлений препаратом летальний мутагенез сприяти виникненню мутацій резистентності.

У вищезгаданому дослідженні AGILE CST-2 протягом 29 днів від рандомізації в пацієнтів отримували мазки з носоглотки. Послідовності вірусу, які відповідали критеріям контролю якості генома (59 пацієнтів групи молнупіравіру та 65 хворих групи плацебо) проаналізували за допомогою секвенування нового покоління.

Було отримано докази, що молнупіравір значно підвищує частоту транзицій і трансверсій SARS-CoV-2; це узгоджується з відомим механізмом дії препарату. Водночас 5-денний курс лікування молнупіравіром не індукував жодних мутацій в амінокислотній послідовності РНК-залежної РНК-полімерази й екзонуклеази на домінуючому геномному рівні. Це зводить нанівель імовірність молнупіравір-індукованої адаптації SARS-CoV-2. Аналіз S-протеїну також вказує на низьку імовірність посиленої еволюції вірусу під впливом молнупіравіру.

Результати цього клінічного дослідження підтверджують раніше отримані *in vitro* / *in vivo* дані та свідчать, що молнупіравір є високостійким до розвитку резистентності вірусу.

Реальний досвід застосування молнупіравіру в період домінування варіанта SARS-CoV-2 омікрон [5]

Дослідники з Польщі оцінили ефективність молнупіравіру в умовах реальної клінічної практики в період домінування варіанта SARS-CoV-2 омікрон.

З-поміж 11 822 пацієнтів, госпіталізованих після 1 березня 2020 року та включених у національну базу даних SARSTer, 590 отримували лікування між 1 січня та 31 квітня 2022 року, коли найчастіше реєстрували варіант омікрон. Молнупіравір призначили 203 пацієнтам, 387 хворих жодної противірусної терапії не отримували. Обидві групи були зіставними за віком й індексом маси тіла, що дозволило здійснити пряме порівняння.

Було встановлено, що пацієнти, котрі не отримували молнупіравір, значно частіше потребували призначення дексаметазону й барicitинібу. Лікування молнупіравіром забезпечило статистично значиме зниження 28-денної летальності (9,9 vs 16,3%), особливо вражаючи в популяції пацієнтів віком > 80 років, які розпочали терапію в перші 5 днів від появи симптомів (14,6 vs 35,2%). Терапія молнупіравіром не впливала на потребу в механічній вентиляції, проте пацієнти, які отримували препарат, значно рідше потребували оксигенотерапії (31,7 vs 49,2%). За тривалістю госпіталізації групи не відрізнялися.

Таким чином, застосування молнупіравіру в пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19 під час домінування варіанта SARS-CoV-2 омікрон, значно зменшило летальність, і цей захисний ефект був особливо виражений у пацієнтів віком понад 80 років.

Література

- Khoo S.H. et al. A Randomised Placebo-Controlled Phase 2 trial of Molnupiravir in Unvaccinated and Vaccinated Individuals with Early SARS-CoV-2. Preprint posted July 26, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.07.20.22277797>
- De Vito A. et al. Safety and efficacy of molnupiravir in SARS-CoV-2-infected patients: A real-life experience. J Med Virol. 2022 Jul 20;100:1002/jmv.28011.
- Takashita E. et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. N Engl J Med. 2022 Aug 4;387(5):468-470.
- Fletcher T. et al. Characterisation of SARS-CoV-2 genomic variations in response to molnupiravir treatment in the AGILE Phase IIa clinical trial. Preprint posted 18 July, 2022. <https://www.researchsquare.com/article/rs-1835695/v1>
- Flisiak R. et al. Real-world experience with molnupiravir during the period of SARS-CoV-2 Omicron variant dominance. Preprint posted 6 July, 2022. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00408-6>

Підготував Олексій Терещенко



МОЛНУПІРАВІР при COVID-19



Рекомендації для
медичних працівників

Молнупіравір – пероральний нуклеозидний противірусний препарат, котрий пригнічує реплікацію SARS-CoV-2. Молнупіравір є активним проти SARS-CoV-2, включно з варіантами альфа, бета, гамма, дельта й омікрон.

КЛІНІЧНІ ПОКАЗАННЯ

Пацієнти з підтвердженою нетяжкою COVID-19, за виключенням вагітних або жінок, які годують груддю, та дітей (≤ 18 років), а також:

- із найвищим ризиком госпіталізації;
- із симптомами тривалістю < 5 днів та
- коли альтернативні варіанти лікування не є доступними або клінічно належними.

До груп найвищого ризику зазвичай належать не щеплені проти COVID-19 пацієнти старшого віку та/або з хронічними захворюваннями, як-от гіпертензія, діабет, хронічні захворювання легень, цереброваскулярні захворювання, деменція, психічні розлади, хронічна хвороба нирок, імуносупресія (у т. ч. ВІЛ), ожиріння, рак.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Вагітні та жінки, котрі годують груддю, через ризик ембріофетальної токсичності.
- Діти та підлітки віком ≤ 18 років через ризик токсичності для кісткової і хрящової тканини.
- Гіперчутливість до активної речовини або допоміжних речовин.



ПОПУЛЯЦІЇ ПАЦІЄНТІВ

Перед призначенням молнупіравіру важливо проконсультувати пацієнта щодо потенційних побічних ефектів препарату.

Жінки, які можуть завагітніти

- Перед призначенням молнупіравіру при нетяжкій COVID-19 необхідно виключити вагітність.
- Під час лікування та впродовж 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру слід застосовувати надійну контрацепцію.
- У разі перебування в статевих стосунках із чоловіком, який приймає молнупіравір, необхідно застосовувати надійну контрацепцію протягом 3 міс після завершення лікування.

Чоловіки

- У разі перебування в статевих стосунках із жінкою, яка може завагітніти, необхідно застосовувати надійну контрацепцію впродовж принаймні 3 міс після завершення курсу лікування.
- Доклінічні дослідження для повної оцінки потенціалу впливу молнупіравіру на потомство батьків, які отримували лікування, не завершені.



ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Дози і тривалість лікування

- Препарат застосовують в дозі 800 мг (4 капсули 200 мг) перорально кожні 12 год упродовж 5 днів.
- Капсули слід приймати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини.
- Препарат можна приймати з їжею або без їжі.
- Порадьте пацієнту не припиняти курс лікування передчасно, навіть якщо він почувається краще. Завершення повного 5-денного курсу є важливим для зменшення ризику резистентності вірусу, яка може призвести до зниження ефективності препарату.

Коригування дози

- Ниркова недостатність: корекція дози не потрібна.
- Печінкова недостатність: корекція дози не потрібна.

4 капсули × 200 мг



двічі на день
(кожні 12 год)



ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ТА ПЕРЕДОЗУВАННЯ

- Часті побічні ефекти: діарея, нудота, запаморочення, головний біль.
- Нечасті побічні ефекти: блювання, висип, кропив'янка.
- Можлива ембріофетальна токсичність. Тяжкі реакції гіперчутливості, зокрема анафілаксія, зустрічалися вкрай рідко.
- У випадку передозування молнупіравіру застосовують загальні підтримувальні заходи, включно з моніторингом життєвих функцій і спостереження за клінічним станом пацієнта.
- Специфічного антидоту в разі передозування молнупіравіру немає.



For detailed information, see WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19/therapeutics>



Для детальної інформації див. «живі» настанови B003 із лікування COVID-19. <https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19/therapeutics>

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Алгоритми лабораторної діагностики порушень у системі гемостазу

Продовження.
Початок у № 9 (526), 2022 р.
Вовчаковий антикоагулянт
Використовують 2 різні за принципом фосфоліпід-залежні тести:
1) dRVVT (час згортання з отрутою гадюки Рассела);
2) чутливий АЧТЧ-тест (час зсідання з кремнієвим активатором). Вовчаковий антикоагулянт слід розглядати як позитивний, якщо щонайменше 1 із 2 тестів надає позитивний результат. Каолін не рекомендовано для використання як активатор через наявність інтерференції з фотооптичними аналізаторами, а елагову кислоту не застосовують через низьку чутливість до вовчакового антикоагулянту.

Антифосфоліпідні антитіла
1. Наявність антитіл до кардіоліпіну IgG та/або IgM ізотипу в сироватці в середньому чи високому титрі в ≥ 2 вимірах з інтервалом не менше 12 тиж.
2. Наявність антитіл до β_2 -глікопротеїну I ізотипів IgG та/або IgM ізотипу в сироватці у високому титрі ≥ 2 вимірах з інтервалом не менше 12 тиж.
Ізольоване подовження протромбінового часу (дефіцит фактора VII)
Протромбіновий час є способом оцінки дефіциту факторів протромбінового комплексу чи зовнішнього

згортання. Результати тесту залежать від змісту факторів II, V, VII та X.
У деяких випадках спостерігається ізольована недостатність фактора VII, яка може бути набутою або вродженою, що зумовлює збільшення протромбінового часу. Набутий дефіцит фактора VII є досить рідкісною патологією і здебільшого пов'язаний зі злоякісними пухлинами, сепсисом та/або трансплантацією кісткового мозку. В деяких випадках лабораторні дані підтверджують вироблення автоантитіл, які можуть нейтралізувати активність фактора VII або прискорити його кліренс. Вроджений дефіцит фактора VII має встановлену поширеність 1:500 000 і часто його можна знайти випадково. Пацієнти можуть не відчувати симптомів і не мати спонтанних суглобових та церебральних крововиливів. Ускладнені кровотечі зазвичай з'являються в гомозиготних та гетерозиготних індивідуумів на відміну від дефіциту факторів VIII та IX. Ступінь дефіциту фактора VII погано корелює зі схильністю до кровотеч.

Діагностика тромбоемболічних станів
Складнішим і комплексним завданням є визначення причин венозного та артеріального тромбозу чи невиношування вагітності. Наразі перше місце серед причин смертності посідають захворювання, в патогенезі яких велику роль відіграє стан гіперкоагуляції; у $>50\%$ пацієнтів у світі безпосередньою причиною смерті є тромбоз (гострий інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, тромбоемболія легеневої артерії, онкотромбоз тощо) На жаль, у цьому випадку скринінгові тести не є інформативними, при цьому результати коагуляційних тестів, що рутинно використовуються, для визначення АЧТЧ і ПЧ найчастіше залишаються незмінними навіть за розвитку тромбозу.
Відповідно до клінічної ситуації мають бути зроблені кроки з дослідження маркерів активації згортання, гіперактивності тромбоцитів, спрямованого пошуку спадкової тромбофілії, антифосфоліпідного

синдрому, визначення гомоцистеїну (табл. 5). Якщо тромбоемболічних ускладнень немає, але передбачається їх високий ризик, рівень ризику оцінюється здебільшого клінічно відповідно до діагнозу, за сімейним та індивідуальним анамнезом і може бути доповнений лабораторними даними.

Клінічні предиктори схильності до тромбоутворення:
→ повторні епізоди тромбозу глибоких вен, ТЕЛА, гострий інфаркт міокарда тощо;
→ венозний стаз (вагітність, іммобілізація, варикоз, хвороба вен тощо);
→ васкуліти, рак, мієлопроліферативні захворювання;
→ прийом оральних контрацептивів, тривале введення гепарину.
Лабораторні предиктори тромбозу:
• тромбозитоз ($>600 \times 10^9/\text{л}$);
• виражена гіперфібриногенемія (6-8 г/л);
• наявність вовчакового антикоагулянту й антитіл до кардіоліпіну;
• дефіцит АТ III, протеїну С, протеїну S;
• збільшення активності фактора VIII;
• тромбогенні мутації G1691A, G20210A.

Важливо зазначити те, що дослідження окремих факторів, як-от концентрація фібриногену, активності фактора VIII і фактора фон Віллебранда, а також активності природних антикоагулянтів (АТ III, протеїнів С і S) може виявити відхилення від референтного інтервалу, але не дозволить судити про наявність гіперкоагуляції загалом. Пояснюється це тим, що зміни окремих компонентів системи згортання крові можуть бути нівельовані в організмі включенням компенсаторних механізмів; саме тому дослідження окремих маркерів коагуляції може надати лише непрямую оцінку тромбінемії. Наразі в світі широко застосовують нові методи дослідження системи гемостазу (глобальні тести), як-от тромбоеластографія, тест тромбодинаміки, тест генерації тромбіну.

Таблиця 3. Загальний алгоритм дослідження гемостазу		
Етап дослідження	Досліджувані показники	Норма
Оціночні тести (1-й рівень) Лабораторії первинної ланки	1. Тромбоцити (кількість)	180-350×10 ⁹ /л
	2. ПЧ – протромбіновий час, МНВ – міжнародне нормалізоване відношення	12-14 с; 0,9-1,1
	3. АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час	26-36 с
	4. Фібриноген (за Клаусом)	2,0-4,0 г/л
Оціночні тести (2-й рівень) Лабораторії діагностичних центрів і стаціонарів	1. Тромбоцити (кількість)	180-350×10 ⁹ /л
	2. ПЧ, МНВ	12-14 с; 0,9-1,1
	3. АЧТЧ	26-36 с
	4. Фібриноген	2,0-4,0 г/л
	5. ТЧ – тромбіновий час	14-18 с
	6. D-димер	<500 нг/мл
Додаткові тести Спеціалізовані лабораторії	1. Протеїн С	69-134%
	2. Протеїн S	63-135%
	3. Антитромбін III	80-120%
	4. Агрегаційна активність тромбоцитів	
	5. Генетичне тестування	FV Лейден G1691A, мутація гена протромбіну G20210A
	6. Антифосфоліпідні антитіла (АФА), вовчаковий антикоагулянт (ВА)	
	7. Гомоцистеїн	5-15 мкмоль/л
	8. Активність фактора фон Віллебранда та плазмових факторів згортання (VIII, IX, XI, VII, X, V, II)	

Таблиця 4. Поширеність дефіциту факторів згортання в популяції	
Фактори	Поширеність дефіциту
Фактор VIII	1:10 000
Фактор IX	1:30 000
Фактор XI	1:1 000 000
Фактор фон Віллебранда	1:100 000
Фактор VII	1:500 000
Фактор X	1:500 000
Фактор V	1:1 000 000
Фібриноген	1:1 000 000
Протромбін	1:1 000 000
Фактор XIII	1:2 000 000

Таблиця 5. Лабораторна оцінка системи гемостазу в разі схильності до тромбозу	
Оцінка причин тромбозу	Визначення маркерів активації системи згортання
Антитромбін III, протеїн С, протеїн S	Фібриноген
Генетичний аналіз на тромбофілію (фактор Лейден G1691A, фактор II G20210)	Фактор VIII (активність)
Гомоцистеїн	Фактор фон Віллебранда (антиген)
Антифосфоліпідний синдром (вовчаковий антикоагулянт, антитіла до кардіоліпіну IgG/IgM)	D-димер (кількісно)
Загальний аналіз крові, С-реактивний білок, прозапальні цитокіни	Функціональна активність тромбоцитів
Група крові (має значення не 0)	

Висновки

Значимість лабораторної оцінки стану системи гемостазу в сучасній клінічній практиці складно переоцінити. Основна причина цього полягає у найважливішій патофізіологічній ролі, яку відіграє гемостатичний баланс у розвитку ускладнень різних захворювань. Лабораторні дані дослідження системи згортання необхідні насамперед пацієнтам, які перенесли травму, крововтрату, котрі готуються до стаціонарних і амбулаторних хірургічних втручань, приймають антикоагулянти, замісну терапію, страждають на серцево-судинні захворювання, вагітним, із вродженими чи набутими порушеннями згортання. На підставі отриманих результатів у пацієнтів із геморагічним епізодом в анамнезі чи з ризиком розвитку тромбозу лікар-клініцист приймає подальші важливі рішення від установалення діагнозу до обрання характеру терапії.



Клінічні дослідження в Україні: погляд крізь призму COVID-19

Несподівана поява коронавірусу нового типу SARS-CoV-2 значно змінила звичайне життя людей у всьому світі. Всі добре пам'ятають основну хронологію стрімкого розвитку подій: грудень 2019 р. – офіційне визнання нового збудника SARS-CoV-2 у Китаї, березень 2020 р. – Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголошує глобальну пандемію COVID-19, квітень 2020 р. – початок ери всесвітнього карантину та локдаунів, а також пошуку ефективних ліків від нової (недостатньо вивченої) хвороби. В такій ситуації доцільним є більш глибоке вивчення вже наявних лікарських засобів із доведеною протівірусною ефективністю. Одним із таких препаратів є добре відомий Амізон® (енісамію йодид), який уже протягом 25 років успішно використовується в клінічній практиці з метою лікування і профілактики грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій. За цей чималий період часу було проведено досить багато клінічних досліджень, які продемонстрували широкий спектр протівірусної ефективності енісамію йодиду. Нині на міжнародному рівні триває вивчення протівірусної активності енісамію йодиду щодо SARS-CoV-2. Отримані дані свідчать, що препарат ефективно пригнічує реплікацію вірусу SARS-CoV-2 та може розглядатися як потенційний засіб для лікування COVID-19.

Хвилі COVID-19: п'ята, але не остання

Перебіг пандемії COVID-19 супроводжується піками та спадами захворюваності; кожна із хвиль спричинена різними мутованими штамми – альфа (британським), бета (південноафриканським), гамма (бразильським), дельта (індійським). На початку 2022 р. спостерігається ще один пік захворюваності, пов'язаний з появою омікрону, – мутації SARS-CoV-2 з Південної Африки. На відміну від своїх попередників омікрон поширюється швидше та характеризується дуже великою контагіозністю: протягом лише 28 діб (грудень 2021 – січень 2022 р.) кількість інфікованих SARS-CoV-2 в усьому світі зросла з 1 до 3,79 млн осіб. П'ята хвиля захворюваності не минула Україну: згідно зі всесвітніми COVID-трекерами, нині (дані сайту www.worldometers.info станом на 09.02.2022 р.) наша країна знаходиться на 18-му місці в світі щодо загальної кількості хворих на COVID-19 (4 341 790), на 15-му – за кількістю нових випадків захворювання протягом доби (34 353) та на 7-му – за кількістю нових летальних випадків (щоденний приріст – 255 смертей). Як свідчать наведені статистичні дані, попередній прогноз щодо відносно легкого перебігу омікрон-асоційованого захворювання не повністю виправдався для України.

П'ята хвиля пандемії не є останньою: на думку експерта ВООЗ Марії ван Керкхов, спад хвилі зараження омікроном не зумовить завершення пандемії, а подальші мутації SARS-CoV-2 сприятимуть появи ще небезпечніших штамів коронавірусу.

Ліки чи вакцина?

Надзвичайна швидкість мутацій стала своєрідним викликом для науковців і працівників фармацевтичної індустрії, адже необхідно подолати

та вирішити непрості завдання: підвищити ефективність уже синтезованих вакцин для боротьби з останніми генераціями SARS-CoV-2, а також розробити, протестувати вакцини, активні до будь-яких мутацій SARS-CoV-2 (як до вже наявних, так і до майбутніх). На жаль, ці дії потребують надзвичайних витрат часу та не можуть надати 100% гарантії достатньої ефективності щодо подальших мутацій.

Незважаючи на здатність вакцин достовірно поліпшувати перебіг COVID-19, знижувати ризик госпіталізації та летальних випадків, зберігається потреба в розробці протівірусних засобів, здатних пригнічувати життєдіяльність SARS-CoV-2, а також сприяти одужанню хворих на COVID-19.

Клінічні дослідження та доказова медицина

Науковий пошук щодо отримання ефективних ліків від будь-якої хвороби традиційно розподіляють на два шляхи: перший та триваліший передбачає створення нової молекули з подальшими розробкою, синтезом і тестуванням отриманого препарату; другий шлях заснований на ретельному аналізі й пошуку необхідних властивостей у вже зареєстрованих препаратів. Переважна більшість фармацевтичних компаній обирає саме цей шлях і досліджує відомі протівірусні препарати на наявність антикоронавірусної активності. Незважаючи на досить непросту епідемічну ситуацію, вивчення ефективності ліків у терапії COVID-19 проводять за допомогою серій клінічних досліджень відповідно до всіх міжнародних вимог і стандартів доказової медицини. Найбільший рівень доказовості, притаманний рандомізованим клінічним дослідженням (РКД), є гарантом коректності отриманих даних і достовірності зроблених висновків щодо ефективності та безпеки досліджуваного препарату.

COVID-19: клінічні дослідження в світі та Україні

Наразі в усьому світі проводиться значна кількість досліджень, пов'язаних із COVID-19: на сайті clinicaltrials.gov (станом на 09.02.2022 р.) зареєстровано 7494 випробування, 2103 з яких уже завершені, 3878 знаходяться на різних стадіях виконання. Домінують у проведенні клінічних досліджень країни Європи, де зареєстровано 2661 випробування, на 2-му місці – США з 1657 дослідженнями, тоді як Індія, Китай, країни Північної Америки, Африки значно поступаються лідерам, адже в них налічується 619, 482, 475, 453 випробування відповідно. Кількість досліджень щодо COVID-19 в Україні зовсім інша, адже зареєстровано лише 36 досліджень, 9 з яких завершені, в активній фазі – 8 випробувань, триває набір до 13 досліджень. У структурі РКД у нашій країні переважають дослідження III фази (21 випробування із 36), спрямовані на визначення ефективності та безпеки препарату в сотень/тисяч хворих. Порівняно зі світовим рівнем, безумовно, дослідницька активність в Україні є значно меншою; цей факт спричиняє надзвичайне обурення, адже завдяки цьому напряду хворі мають доступ до сучасних методів лікування, що особливо важливо в період пандемії нової та недостатньо вивченої хвороби.

Стандарти клінічних досліджень

Проведення будь-якого клінічного дослідження в Україні (як і в низці провідних країн) жорстко регламентується вимогами Належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) – сукупністю правил, які чітко обумовлюють особливості планування, виконання та оцінки результатів РКД. Одним із важливих етапів у проведенні дослідження є розробка протоколу. Саме згідно із протоколом проводитиметься відбір пацієнтів для залучення до випробування,

здійснюватиметься лабораторне й інструментальне дослідження, призначатиметься лікування та оцінюватиметься ефективність і безпека терапії. Експерти ДП «Державний експертний центр МОЗ України» ретельно аналізують положення протоколу, визначають потенційну користь та можливий ризик для пацієнтів на тлі застосування досліджуваного препарату. Схожі дії здійснюють представники етичної комісії медичного закладу, в якому проводитиметься клінічне дослідження. Отримання ухвали від цих двох виконавчих органів є дозволом для старту випробування.

Нині в Україні опрацьовуються та налагоджуються взаємодії, необхідні для належного проведення клінічних досліджень, але можливості інфраструктури вітчизняної системи охорони здоров'я, звичайно, поступаються таким у провідних західних країнах, однак Україна приваблює фармацевтичних виробників значним потенціалом і високим рівнем підготовки лікарів.

Інвестиції у клінічні дослідження COVID-19

Пандемія COVID-19 значно змінила ставлення людства до проведення клінічних досліджень, а також підкреслила значимість даних, отриманих під час добре розроблених РКД. Розробки в сфері лікування COVID-19 проводять не лише міжнародні корпорації, а й гіганти вітчизняної фармацевтичної промисловості, як-от компанія «Фармак», котра не лише має надсучасне диджитал-виробництво, масово виробляє величезні партії ліків, забезпечує населення країни засобами, вкрай необхідними для подолання пандемії COVID-19, а й інвестує значні кошти в розробку інноваційних препаратів, проведення РКД згідно зі стандартами GCP, а також отримання всесвітнього визнання розроблених препаратів.

Щороку компанія «Фармак» витрачає на розробку новітніх препаратів і проведення клінічних випробувань значні кошти. Яскравим прикладом великомасштабного інвестування в розробку лікарського засобу, здійснення необхідних клінічних досліджень для отримання доказової бази щодо безпеки й ефективності є препарат Амізон® (діюча речовина – енісамію йодид). Протягом 10 років, котрі знадобилися для проведення клінічних досліджень Амізону в європейських та американських наукових установах, компанія витратила >20 млн доларів. Завдяки проведеним РКД переконливо доведено,

що Амізон® (енісамію йодид) чинить не лише протівірусну активність щодо вірусів грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9), вірусу грипу В, респіраторно-синцитіального вірусу, а й щодо штамів α -коронавірусу NL-63 та β -коронавірусу SARS-CoV-2 *in vitro*. Визнання наявності протівірусної активності, клінічної ефективності та безпеки стало підґрунтям для реєстрації препарату Амізон® на фармацевтичних ринках 11 країн світу.

Коментар представника компанії «Фармак»

Глобальний неклінічний та клінічний розвиток енісамію йодиду як противірусного засобу, який розпочався ще в 2008 р., триває донині. Протягом цього часу проведено значну кількість фармакологічних, фармакокінетичних і токсикологічних досліджень у сертифікованих лабораторіях Німеччини, Великої Британії, Чехії, Нідерландів, Швейцарії, Угорщини та США. Більша частка цих досліджень стосувалася вивчення механізму дії препарату Амізон® і доведення його противірусного ефекту щодо широкого спектра вірусів. Початок пандемії COVID-19 став приводом для підтвердження гіпотези щодо наявності в енісамію йодиду (препарат Амізон®) противірусної активності щодо SARS-CoV-2. Це припущення протестоване в рамках клінічного дослідження III фази, яке характеризується найвищим рівнем доказовості. Результати подвійного сліпого РКД підтвердили ефективність препарату Амізон® проти коронавірусу. Нині продовжується вивчення противірусної активності енісамію йодиду щодо SARS-CoV-2 разом з німецькими, британськими, італійськими та нідерландськими вченими. Отримані дані надають обґрунтовані підстави застосовувати лікарський засіб Амізон® у схемах лікування COVID-19 середнього ступеня тяжкості в комбінації з базисною терапією.

Енісамію йодид: результати клінічних досліджень

Клінічне дослідження III фази енісамію йодиду проводилося згідно з вимогами GCP та було зареєстровано в американській базі даних ClinicalTrials.gov. Мета цього подвійного сліпого РКД – визначення ефективності препарату Амізон® Макс у лікуванні середньотяжкого перебігу COVID-19. Проміжні результати цього РКД з'явилися у відкритому доступі вже в січні 2021 р. як препринт на сайті www.medrxiv.org.

Згідно з дизайном, випробування мало експериментальну та клінічну частини, які територіально були виконані в Німеччині та Україні. Експериментально доведено, що енісамію йодид інгібує активність SARS-CoV-2 в культурі клітин NHBE та Caco-2. Клінічну частину дослідження проводили за участю хворих

на COVID-19 середнього ступеня тяжкості ($n=592$), котрим, окрім базової терапії, призначали Амізон® Макс (1 капсула кожні 6 год протягом повних 7 діб) або плацебо. Переконливо доведено, що прийом препарату Амізон® Макс сприяє швидшому покращенню стану пацієнтів ($p=0,00945$) на 2 бали за модифікованою шкалою ВООЗ, призначеною для оцінки тяжкості стану пацієнтів, порівняно із плацебо. Терапія препаратом Амізон® Макс дозволяла виписувати зі стаціонару більше пацієнтів (94,4%) на 15-ту добу спостереження, ніж застосування плацебо (85,7%; міжгрупова різниця статистично достовірна – 8,6%; $p=0,018$), що також підтверджує клінічну перевагу енісамію йодиду. Використання енісамію йодиду сприяло швидшій нормалізації стану пацієнтів: медіана часу до настання покращення стану хворих на 2 бали за прийому препарату Амізон® Макс становила 8 діб, при застосуванні плацебо – 13 діб (достовірна міжгрупова різниця – $p=0,0051$). Порівняно із плацебо комплексна терапія з використанням препарату Амізон® Макс асоціювалася зі зменшенням вираженості кашлю на 3-й, 4-й та 5-й дні лікування ($p=0,009$; $p=0,018$; $p=0,007$ відповідно), зниженням ризику розвитку тяжкої дихальної недостатності й інших ускладнень майже в 4 рази (відношення шансів 4,24; 95% довірчий інтервал 1,17-15,38), запобіганням погіршенню стану хворих ($p=0,009$).

Амізон® Макс також визнаний ефективним у хворих похилого віку, адже застосування енісамію йодиду сприяло достовірному покращенню стану пацієнтів віком >50 років на 2 бали за модифікованою шкалою ВООЗ. Окрім того, в групі препарату Амізон® Макс не зафіксовано жодного летального випадку: всі пацієнти, які приймали енісамію йодид, видужали до 21-ї доби; на жаль, у групі плацебо зафіксовано 3 летальні випадки, а одужання декількох пацієнтів констатували лише протягом 23-28-ї доби хвороби.

На підставі отриманих даних дослідники констатували, що Амізон® Макс пришвидшує процес одужання пацієнтів (особливо істотно за раннього застосування), запобігає погіршенню стану хворого та летальним випадкам, сприяє зменшенню вираженості кашлю і має вираженішу ефективність у пацієнтів віком >50 років.

Показання до застосування «Лікування COVID-19 середнього ступеня тяжкості в комбінації з базисною терапією» внесено в Інструкцію для медичного застосування препарату Амізон® Макс.

Визначення ефективних та безпечних ліків проти SARS-CoV-2 шляхом проведення добре спланованих РКД є одним зі способів подолання пандемії COVID-19. Амізон® Макс є гідним претендентом на внесення до схем лікування середньотяжкого перебігу COVID-19.

ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Андрій Михайлович Гой, керівник департаменту досліджень і розробки ПАТ «Фармак»



– Наразі світ має справу з безпрецедентним викликом – пандемією COVID-19, яка несе реальну загрозу існуванню людства. В боротьбі з небезпечним збудником фармацевтичні компанії займають передові позиції, проводячи дослідження ефективності етіологічної та патогенетичної терапії COVID-19 сотень уже відомих і нещодавно створених лікарських засобів. Сьогодні одночасно проводиться >1500 офіційно зареєстрованих відкритих контрольованих клінічних досліджень, лівову частку яких займають засоби проти COVID-19. Звісно, компанія «Фармак» не стоїть осторонь та залучає значні кошти в проведення клінічних й експериментальних досліджень. Сьогодні, поєднуючи зусилля науковців і клініцистів, ми маємо змогу рятувати мільйони людських життів.



Ірина Іванівна Князькова, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор

– Важливою метою амбулаторного лікування пацієнтів із COVID-19 є запобігання госпіталізації. На ранньому етапі захворювання (фаза вірусної відповіді) ефективним терапевтичним заходом вважається призначення протівірусних препаратів. Вони дозволяють знизити вірусне навантаження та запобігти розвитку цитокинового шторму й інших серйозних ускладнень захворювання. На етапі розвитку гіперзапальної відповіді застосовувати протівірусні препарати недоцільно.



**Олена Мирославівна Радченко, доктор медичних наук,
професор (Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького)**

– Вакцини проти SARS-CoV-2, на які спочатку покладалися великі надії, не виправдали очікуваних сподівань. У зв'язку із частими мутаціями SARS-CoV-2 вакцинація забезпечує лише частковий захист, чого явно недостатньо для повного подолання пандемії. Посилити імунну відповідь дозволяють певні протівірусні препарати, які довели свою антикоронавірусну активність у клінічних дослідженнях. Вони злагоджено доповнюють механізми вакцинального захисту, ефективно пригнічуючи подальшу реплікацію вірусу.

[illegible]

Віруліцидна ефективність льодяників із фіксованою комбінацією цетилпіридинію хлориду та бензидаміну гідрохлориду проти вірусу грипу А

На тлі епідемії коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 актуальними стали пошуки ефективних методів лікування та запобігання інфекції. Препаратами, що, з-поміж інших, привернули до себе увагу, стали пероральні антисептики – завдяки своїй здатності до зниження вірусного навантаження в ротовій порожнині та зменшення ризику передачі інфекції. До таких антисептиків належить, зокрема, цетилпіридинію хлорид (ЦПХ), наявні наукові дані щодо якого демонструють найбільш обнадійливі результати з огляду на його широкий спектр антибактеріальної та противірусної дії [1]. За результатами деяких клінічних досліджень, ополіскувачі для ротової порожнини, що містять ЦПХ, здатні знижувати вірусне навантаження SARS-CoV-2, що вказує на потенційні можливості цієї активної речовини в боротьбі з COVID-2019 [2, 3]. ЦПХ як самостійна активна речовина або в комбінації з іншими активними речовинами зазвичай міститься в засобах для місцевого перорального застосування у формі рідини для полоскання ротової порожнини, льодяників і спреїв.

Респіраторні вірусні інфекції є одними з найпоширеніших захворювань у світі. Зазвичай вони проявляються у вигляді таких симптомів, як біль у горлі, кашель, підвищення температури тіла, запалення слизової оболонки носа. Хоча в більшості випадків вірусні інфекції зникають самостійно і не потребують особливого лікування, хворі часто вдаються до самолікування різними препаратами, що полегшують симптоми або усувають причину інфекції [4]. Льодяники з фіксованою комбінацією бензидаміну гідрохлориду (БГ) та ЦПХ мають клінічну ефективність в усуненні симптомів болю в горлі [5]. Результати нещодавнього дослідження *in vitro* також підтвердили їхню віруліцидну дію на вірус SARS-CoV-2 [6]. Віруліцидна ефективність ЦПХ доведена також проти різних штамів вірусу грипу, оскільки дослідження *in vitro* підтвердили руйнування вірусної оболонки під впливом цієї активної речовини [7]. Мета дослідження, проведеного нами

в Інституті мікробіології та імунології медичного факультету в умовах *in vitro*, – підтвердити віруліцидну дію льодяників із фіксованою комбінацією БГ/ЦПХ на вірус грипу А та одночасно порівняти віруліцидну дію ЦПХ та комбінації БГ/ЦПХ у вигляді вільних активних речовин. Метою було також оцінити потенційний вплив на віруліцидну ефективність інших активних речовин (БГ) і допоміжних речовин у складі льодяника.

Методи

Дослідження проводилося відповідно до методів і вимог, встановлених стандартом Словенського інституту стандартизації до оцінки віруліцидної активності лікарських засобів для застосування людиною [8]. Умови дослідження та тривалість експозиції були обрані та пристосовані до фізико-хімічних властивостей ротової порожнини у людини з урахуванням таких чинників, як температура, склад (біологічне навантаження)

і кількість слини, що виділяється в процесі розчинення льодяника, а також динаміки розчинення льодяників (за різної тривалості експозиції).

Виділення та кількісний аналіз вірусу

Досліджуваний ортоміксовірус, тобто вірус грипу А, штам A/Victoria/3/75, підтип гемаглютинин 3, нейрамінідаза 2 (H3N2), був отриманий з Американської колекції типових культур (American Type Culture Collection, ATCC). Попередньо було здійснено розмноження на культурі клітин й визначено кількість вірусу. Використовувалася клітинна лінія MDCK – собача нирка Мадін-Дарбі (*Madin-Darby canine kidney, MDCK*) і найменше основне живильне середовище з додаванням 10% фетальної бичачої сироватки (*fetal bovine serum, FBS*) і трипсину з бичачої підшлункової залози (*trypsin from bovine pancreas, TPCK*) у кінцевій концентрації трипсину 2 мкг/мл.

Концентрацію вірусного ізоляту визначали методом Спірмена – Кербера [9]. Для кожного штаму вірусу визначено розведення вірусу (виражене в одиницях вірусу на 1 мл), за якого вірус інфікує 50% клітин у культурі – медіанна інфікуюча доза для культури тканини (*median tissue culture infectious dose, TCID₅₀/мл*). Вихідна концентрація розмноженого вірусу становила 10^{9.41} TCID₅₀/мл (табл. 1).

Випробування на віруліцидність та контрольні процедури

Досліджувані субстанції розчиняли у жорсткій воді з додаванням «інтерферувальної речовини» (далі – суспензія) з метою створення умов із біологічним навантаженням, що імітує склад слини. Суспензією був розчин бичачого сироваткового альбуміну (*bovine serum albumin, BSA*) 3,0 г/л води з еритроцитами в концентрації 3,0 мл/л. Культури вірусу піддавали дії досліджуваних субстанцій за температури 37 °C протягом 1, 5 та 15 хв, що відповідає середньому часу розсмоктування льодяників (5-10 хв). Застосовували 3 концентрації досліджуваних субстанцій, отримані шляхом розчинення досліджуваної субстанції в 4 (висока), 20 (середня) та 30 мл (низька концентрація) суспензії. Досліджувані субстанції представлені в таблиці 2.

Окрім досліджень з метою оцінки віруліцидної дії кожної досліджуваної субстанції, проводилися також відповідні контрольні процедури: контроль клітин і вірусу, контроль вірусу протягом усього періоду інкубації, пригнічення активності досліджуваної субстанції в крижаному клітинному середовищі, вплив досліджуваної субстанції на чутливість клітини до вірусу та її цитотоксичний ефект на клітині.

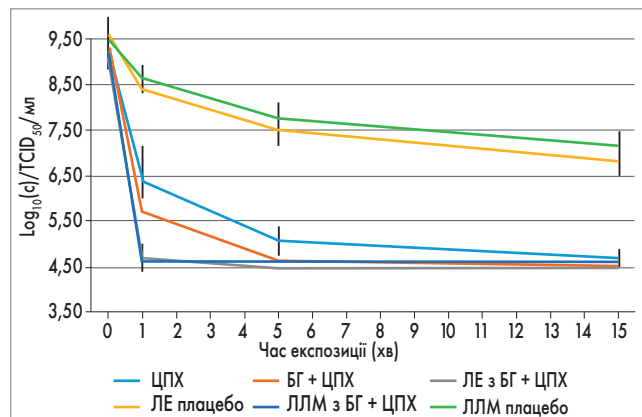


Рис. 1. Експозиція вірусу грипу А в досліджуваній субстанції в найвищій концентрації (еквівалент розчинення одного льодяника у 4 мл суспензії) у трьох різних значеннях часу експозиції

Примітки: TCID₅₀/мл – 50%-ва доза, що інфікує культуру тканини, ЛЕ – льодяник, евкаліпт, ЛЛМ – льодяник, лимон, мед.

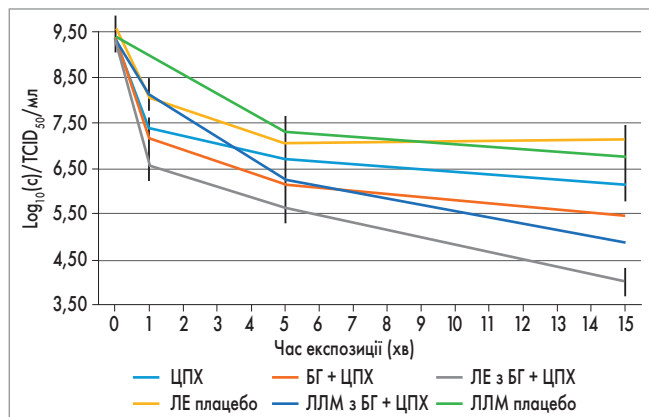


Рис. 2. Експозиція вірусу грипу А в досліджуваній субстанції в середній концентрації (еквівалент розчинення одного льодяника в 20 мл суспензії) у трьох різних значеннях часу експозиції

Примітки: TCID₅₀/мл – 50%-ва доза, що інфікує культуру тканини, ЛЕ – льодяник, евкаліпт, ЛЛМ – льодяник, лимон, мед.

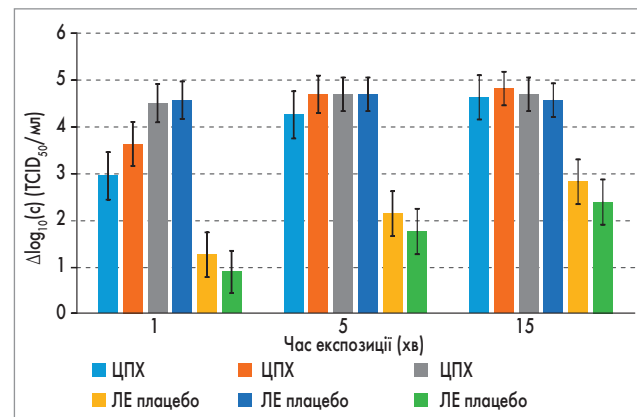


Рис. 3. Порівняння зниження кількості інфекційних вірусів у найвищій концентрації (еквівалент розчинення одного льодяника у 4 мл суспензії) у трьох різних значеннях часу експозиції

Примітки: TCID₅₀/мл – 50%-ва доза, що інфікує культуру тканини, ЛЕ – льодяник, евкаліпт, ЛЛМ – льодяник, лимон, мед.

Таблиця 1. Вихідні концентрації вірусу, що використовувався у дослідженні				
Досліджуваний вірус	Позначення штаму	Перший день ізоляції	log ₁₀ (с)	95% ДІ
Вірус грипу А, підтип H3N2	A/Victoria/3/75	03.05.2021	9,41	±0,67

Примітки: ДІ – довірчий інтервал, H3N2 – гемаглютинин 3, нейрамінідаза 2.

Таблиця 2. Досліджувані субстанції, що використовувалися у дослідженні	
Досліджувана субстанція	Склад досліджуваної субстанції
Льодяник із БГ та ЦПХ, евкаліпт (льодяник Септолете® тотал)	3 мг БГ, 1 мг ЦПХ, олія евкаліпту, левоментол, кислота лимонна (Е 330), сукралоза (Е 955), ізомальт (Е 953), діамантовий блакитний FCF (Е 133)
Льодяник плацебо, евкаліпт	Олія евкаліпту, левоментол, кислота лимонна (Е 330), сукралоза (Е 955), ізомальт (Е 953), діамантовий блакитний FCF (Е 133)
Льодяник із БГ та ЦПХ, лимон, мед (льодяник Септолете® тотал)	3 мг БГ, 1 мг ЦПХ, олія м'яти перцевої, левоментол, сукралоза (Е 955), кислота лимонна (Е 330), ізомальт (Е 953), ароматизатор лимона, ароматизатор меду, барвник куркумін (Е 100), натрію бензоат (Е 211)
Льодяник плацебо, лимон, мед	Олія м'яти перцевої, левоментол, сукралоза (Е 955), кислота лимонна (Е 330), ізомальт (Е 953), ароматизатор лимона, ароматизатор меду, барвник куркумін (Е 100), натрію бензоат (Е 211)
ЦПХ у вигляді вільної активної речовини	1 мг ЦПХ
БГ та ЦПХ у вигляді вільних активних речовин	3 мг БГ, 1 мг ЦПХ

Примітки: Е – Європа, FCF – барвник для фарбування харчових продуктів (for coloring food).

Таблиця 3. Досліджувані субстанції зі значеннями pH та зниженням концентрації інфекційних частинок вірусу грипу А з огляду на концентрацію та час експозиції						
	ЦПХ у вигляді вільної активної речовини	ЦПХ + БГ у вигляді вільної активної речовини	Льодяники з БГ і ЦПХ, евкаліпт	Льодяники плацебо, евкаліпт	Льодяники з БГ і ЦПХ, лимон, мед	Льодяники плацебо, лимон, мед
Висока концентрація (розчин у 4 мл суспензії)						
Значення pH	7,86	8,06	3,27	3,14	2,73	2,69
Час (хв)	Δlog ₁₀ (с) ± 95% ДІ					
1	-2,94±0,51	-3,63±0,47	-4,50±0,41	-1,25±0,48	-4,57±0,40	-0,88±0,45
5	-4,25±0,47	-4,69±0,40	-4,69±0,36	-2,13±0,48	-4,69±0,36	-1,75±0,49
15	-4,63±0,41	-4,82±0,36	-4,69±0,36	-2,82±0,48	-4,57±0,36	-2,38±0,48
Середня концентрація (розчин у 20 мл суспензії)						
Значення pH	7,92	7,93	4,45	4,61	3,72	3,55
Час (хв)	Δlog ₁₀ (с) ± 95% ДІ					
1	-2,06±0,42	-1,63±0,49	-2,88±0,49	-1,50±0,45	-1,25±0,48	-0,56±0,47
5	-2,75±0,48	-3,19±0,50	-3,81±0,49	-2,50±0,47	-3,13±0,47	-2,06±0,47
15	-3,31±0,51	-3,75±0,47	-5,44±0,45	-2,44±0,45	-4,50±0,44	-2,62±0,48
Низька концентрація (розчин у 30 мл суспензії)						
Значення pH	7,85	7,97	5,33	5,21	4,00	4,04
Час (хв)	Δlog ₁₀ (с) ± 95% ДІ					
1	-0,62±0,34	-1,19±0,47	-1,50±0,44	-1,00±0,45	-1,26±0,47	-0,75±0,45
5	-1,87±0,32	-1,63±0,44	-2,25±0,47	-1,32±0,47	-2,00±0,47	-1,19±0,47
15	-2,62±0,34	-3,38±0,47	-3,32±0,41	-1,94±0,47	-3,00±0,43	-2,13±0,40

Таблиця 4. Результати випробувань віруліцидної дії на вірус грипу А

[illegible]

Результати контрольних процедур

В умовах дослідження вірус залишався стабільним протягом усього періоду дослідження. значного зниження концентрації інфекційних вірусних частинок не спостерігалось. Було продемонстровано інгібуючий вплив крижаного середовища на дію досліджуваної субстанції у високій концентрації (досліджувана субстанція, розведена в 4 мл середовища). Титр вірусу до і після експозиції істотно не відрізнявся і не перевищував різницю в 1-log_{10} (с) від значення концентрації, встановленого як граничне значення згідно зі стандартними рекомендаціями.

Жодна з досліджуваних субстанцій у найвищій нецитотоксичній концентрації не вплинула на чутливість клітин до вірусу. Спостерігалися лише дуже незначні, але прийнятні відхилення.

Цитотокичність досліджуваних субстанцій у високій концентрації перевіряли в розведеннях від 10^{-1} до 10^{-11} . Цитотоксичність з деформацією або руйнуванням клітинного шару досліджуваних субстанцій ЦПХ, комбінації БГ і ЦПХ у вигляді вільних активних речовин, льодяників із БГ і ЦПХ зі смаком евкаліпта та льодяників плащебо зі смаком евкаліпта виявили в розведеннях 10^{-1} та 10^{-2} . Проте для льодяників зі смаком лимона та мелу з БГ і ЦПХ та льодяників плащебо зі смаком лимона та мелу цитотоксичність виявили лише в розведенні 10^{-1} . З огляду на це визначили межу для встановлення цитопатичного ефекту вірусу. Рівень цитотоксичності відносно розведення вірусу в досліджуваній суспензії наведено в таблиці 4.

Результати ефективності досліджуваних субстанцій на інактивацію вірусу

Вірус піддавався впливу кожної концентрації шляхом проведення двох аналізів у різні дні. Кінцевий результат відображено як середнє значення результатів обох аналізів. Результати експозицій в числовій формі представлені в таблицях 3 та 4, а в графічній – на рисунках 1-3.

Віруліцидна дія була сильно вираженою при найвищій концентрації, що еквівалентно розчиненню одного людянина в 4 мл суспензії. При середній концентрації, що еквівалентно розчиненню одного людянина в 20 мл суспензії, віруліцидна дія була вираженою, але зі змінною динамікою, оскільки подібні ефекти спостерігалися лише через 15 хв.

Результати демонструють помітну різницю між віруліцидною дією льодяників, що містять активні речовини, та льодяників плацебо. Така різниця є найбільш помітною при високих і середніх концентраціях, але також спостерігається і при низьких концентраціях.

Обговорення

Віруліцидність дії ЦПХ на вірус грипу вже була досліджена й підтверджена раніше в деяких інших дослідженнях [7]. Проведене нещодавно дослідження *in vitro* продемонструвало віруліцидну дію на вірус SARS-CoV-2 людських із комбінацією БГ та ЦПХ. Концентрація вірусу в суспензії з найвищою концентрацією вже за хвилину знизилася на $4 \log_{10}$ [c] [6].

Це дослідження, як очікувалося, продемонструвало подібні тенденції віруліцидної активності льодяників із комбінацією БГ та ЦПХ щодо вірусу

грипу А, оскільки в обох випадках використані *in vitro* віруси з оболонкою, на які, як передбачається, ЦПХ має пряму дію [6, 7]. Дослідження проводилося за однаковим протоколом і за таких же умов, як і дослідження з вірусом SARS-CoV-2.

Істотною відмінністю був лише трипсин у підтримувальному середовищі, додавання якого потрібно для забезпечення інфекційності вірусу грипу. У зв'язку з надзвичайно низькою концентрацією трипсину в живильному середовищі його дію на досліджувану субстанцію не перевіряли, оскільки початкова інкубація вірусу з активною речовиною була без цієї добавки. Трипсин додавали лише в те середовище, в якому були приготувані розведення досліджуваної субстанції з вірусом, перед нанесенням на культури клітин.

Найвища віруліцидна дія усіх досліджуваних субстанцій, як очікувалося, спостерігалася в суспензії з високою концентрацією, де було доведено, що концентрація інфекційних вірусів вже через 5 хв знижується більше ніж на $4 \log_{10}$ (с) (зниження у 10 000 разів, або на 99,99 %). Льодяники з комбінацією БГ і ЦПХ (зі смаком евкаліпта, лимона та меду) досягли зниження на $4 \log_{10}$ (с) вже через 1 хв (рис. 1, 3). Зважаючи на всі контрольні процедури, результати свідчать про високу віруліцидну ефективність досліджуваних субстанцій. Віруліцидна дія льодяників плацебо (зі смаком евкаліпта, лимона та меду) значно нижча за дію льодяників із комбінацією БГ та ЦПХ, як показано на рисунках 1, 3 та в таблиці. 4. Льодяники з комбінацією БГ і ЦПХ досягли відповідного зниження концентрації інфекційних вірусів на $4 \log_{10}$ (с) також у суспензії із середньою концентрацією. Враховуючи всі параметри динаміки розчинення льодяника та слиновиділення (приблизно від 4,0 до 5,0 мл/хв при стимуляції, наприклад, розсмоктуванні льодяника), вони найбільше наблизилися до передбачуваної концентрації, яка могла б бути досягнута при фактичному вживанні льодяника, припускаючи, що на його розчинення потрібно 5-10 хв [10]. ЦПХ і комбінація БГ/ЦПХ у вигляді вільних активних речовин також наблизилися до межі зниження на $4 \log_{10}$ (с).

Як і в попередньому дослідженні *in vitro* із SARS-CoV-2, так і в дослідженні штаму вірусу грипу досліджувані субстанції в низьких концентраціях не продемонстрували зниження на $4 \log_{10}$ (с) навіть через 15 хв [6]. Чітка тенденція до зниження кількості вірусу спостерігалася протягом 15 хв контакту із суспензіями досліджуваних субстанцій при всіх концентраціях (за винятком людяників плацебо).

Як льодяники з комбінацією БГ та ЦПХ, так і БГ та ЦПХ у вигляді вільних активних речовин продемонстрували чітку динаміку віруліцидної активності – найвишдше ефекти виявлялися при найвищій концентрації, а швидкість дії знижувалася зі зменшенням концентрації. Крива зниження концентрації вірусів із часом ставала все більш пласкою при середній, а ще більше – за найнижчої концентрації (рис. 1, 2). Така динаміка не спостерігалася з льодяниками плацебо (з обома смаками), щодо яких через 15 хв спостерігався постійний ефект зниження концентрації інфекційних вірусів від 1,94 до 2,82 $\log_{10}$ (с). Як було встановлено під час досліджень *in vitro* з вірусом SARS-CoV-2, чинником інактивації

вірусів, ймовірно, є також низьке значення рН, аналогічне до значення у льодяників із комбінацією БГ і ЦПХ [6].

Однією з найважливіших властивостей, які повинен мати пероральний антисептик, є стійкість у місці нанесення. Відомо, що стійкість ЦПХ висока (від 3 до 5 год), завдяки чому його ефективність проти вірусу може бути більш високою та тривалішою [1].

Крім того, досягненню вищої ефективності може сприяти також лікарська форма. Лікарськими формами для місцевого полегшення болю в горлі є ополіскувачі для ротової порожнини, спреї та льодяники. Було доведено, що після застосування

Септолете® **TOTAL**

Твоє горло – твоя сила.

**Потрійна сила –
швидка дія.**

**Налаштуй
хворе горло!**

**Септолете тотал. Комбінація місцевого НПЗЗ та антисептику.
БЕНЗИДАМІНУ ГІДРОХЛОРИД + ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ХЛОРИД**

- **Знеболювальна дія**
- **Протизапальна дія**
- **Антисептична дія**

www.septolete.ua

*Наші високі технології
та знання для створення
ефективних та безпечних
препаратів найвищої якості.*

Септолете тотал. Містить бензидаміну гідрохлорид та цетилпіридинію хлорид. Застосовується для симптоматичного лікування інфекцій горла та ротової порожнини. Побічні реакції: порушення з боку шлунково-кишкового тракту, реакції підвищеної чутливості.

Інформація призначена для професійного використання медичними та фармацевтичними працівниками.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, секція «В-Г», офіс 127, п/с 42.

Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67, e-mail: info.ua@krka.biz, вебсайт: www.krka.ua

О.М. Біловол, академік НАМН України, д.м.н., професор, І.І. Князькова, д.м.н., професор, кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

До питання щодо залізодефіцитної анемії

Організм дорослої людини містить $\approx 3\text{--}4$ г заліза (4 г у чоловіків і 3 г у жінок). Найбільша частка елемента міститься в гемоглобіні (2,1 г). Незначна частка призначена для синтезу клітинних білків (міоглобіну, металовмісних ензимів – цитохромів) або циркулює в крові у зв'язаному з трансферином стані (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл заліза в організмі дорослої людини		
Тип заліза	Концентрація, мг Fe/кг	
	жінки	чоловіки
Функціональне залізо		
Гемоглобін	28	31
Міоглобін	4	5
Гемові ферменти	1	1
Негемові ферменти	1	1
Транспортне залізо		
Трансферин	<1 (0,2)	<1 (0,2)
Депо заліза		
Феритин	4	8
Гемосидерин	2	4
Загальна кількість	40	>50

Транспорт заліза

Трансферин – єдиний білок, що транспортує залізо. Усі клітини мають трансферинові рецептори (TfR), які здійснюють захоплення заліза. Потреба клітини в залізі визначає кількість трансферинових рецепторів. Усі клітини, що потребують заліза, синтезують мембранні TfR, частка яких звільняється до сироватки (sTfR). Уміст у сироватці sTfR є пропорційним кількості клітинних TfR. Що більшою є потреба в залізі, то більшим буде вміст sTfR. Причому концентрація sTfR не залежить від наявності запалення, захворювань печінки, статі та концентрації гормонів.

Феритин – білок депонування заліза; відповідає за депонування, детоксикацію та регуляцію метаболізму заліза. Може синтезуватися в будь-якій клітині. Феритин у сироватці не бере участі в депонуванні, але відображає загальний обсяг резервованого заліза (виноток: порушення розподілу та метаболізму). Не має добового ритму. Відображає обсяг заліза, що зберігається, але несе інформацію про його доступність. Визначення феритину – тест вибору при діагностиці анемії. Водночас феритин є гострофазовим білком, онкомаркером.

Регуляція балансу заліза здійснюється за участю гепсидину. Це пептидний гормон, який продукується клітинами печінки. Його продукція регулюється концентрацією заліза, прозапальними цитокінами, пухлинними антигенами. Підвищена продукція гепсидину зумовлює зниження абсорбції заліза та блокування виходу заліза з клітин (епітелій кишечника, макрофаги, гепатоцити), що спричиняє гіпоферемію та залізодефіцит. Знижений рівень вироблення гепсидину зумовлює збільшення абсорбції заліза та скорочення його затримки в макрофагах.

Потреба в залізі та причини його дефіциту

Потреба в залізі визначається фізіологічними втратами та витратою в процесі зростання. У нормі в організмі підтримується баланс між надходженням і втратами заліза. У здорової дорослої людини потреба в залізі становить 15–20 мг/добу; $\approx 90\%$ заліза, що надходить до кісткового мозку й інших органів, є ендегенним залізом, яке вивільняється при розпаді еритроцитів у макрофагах ретикулоендотеліальної системи селезінки та печінки.

Найвища потреба в залізі спостерігається в дітей перших років життя, що пов'язано з високими темпами зростання та розвитку. Причому запаси заліза, отримані у внутрішньоутробному періоді, дуже швидко виснажуються. Зокрема, в доношених дітей це відбувається до 4–5 міс життя, а в недоношених – до 3 міс. Підвищеною є потреба в залізі в дітей дошкільного та шкільного

віку, а також у підлітків, особливо в дівчаток у зв'язку з початком менструацій.

До групи з високою потребою в залізі належать:

- жінки репродуктивного віку, які мають щомісячні менструальні втрати заліза;
- вагітні, особливо в III триместрі вагітності, що пов'язано зі зростанням і формуванням плода, збільшенням кількості еритроцитів у матері;
- жінки, які годують груддю.

Проблема дефіциту заліза дуже актуальна, оскільки спричиняє зміни функцій різних органів і систем. Насамперед страждають центральна нервова, ендокринна, серцево-судинна системи. Істотно знижується толерантність до фізичного навантаження, що зумовлює погіршення якості життя хворих. Наслідками дефіциту заліза в дітей є анемічний синдром, дисфункції імунітету, порушення формування центральної нервової системи, що спричиняє затримку психомоторного розвитку, порушення поведінки, зниження інтелекту. Наявність дефіциту заліза на 1-му році життя може зумовлювати серйозні порушення навчання та поведінки надалі, зокрема в дітей шкільного віку. Продемонстровано, що анемія призводить до значного підвищення ризику остеопорозу та переломів у дорослих. Наприклад, у чоловіків із легкою анемією (гемоглобін <130 г/л) ризик переломів є вдвічі вищим порівняно з особами з нормальним рівнем гемоглобіну.

Класифікація анемії за патогенезом

Крововтрати:

- гостра постгеморагічна анемія;
- хронічна постгеморагічна анемія.

Недостатність еритропоєзу:

- гіпохромні:
 - залізодефіцитна анемія;
 - анемії, пов'язані з порушенням синтезу порфіринів;
- нормохромні:
 - анемії хронічних захворювань;
 - анемії за хронічної ниркової недостатності;
 - анемії при пухлинах і метастазуванні в кістковий мозок;
- гіперхромні:
 - B_{12} -дефіцитні анемії;
 - фолієводефіцитні анемії;
 - анемії внаслідок посиленого руйнування еритроцитів (гемолітична анемія).

Причиною залізодефіцитної анемії та залізодефіцитних станів є хронічне ускладнення патологічних станів, пов'язаних із:

- недостатнім надходженням заліза з нутрієнтами (мальнутриція) та/або
- порушенням травлення (мальабсорбція) та/або
- крововтратою (жіноча стаття і menses; крововтрата зі шлунково-кишкового тракту тощо, гематомна кровоточивість) та/або
- підвищенням потреби в залізі (вагітність і лактація; швидке зростання (недоношеність, підлітки), інтенсифікація фізичної активності).

Розподіл анемії в кардіологічних хворих:

- ішемічна хвороба серця – 10–30%;
- хронічна серцева недостатність – 40–60%.



О.М. Біловол



І.І. Князькова

Виокремлюють такі стадії розвитку залізодефіцитного стану:

● **передлатентний дефіцит заліза** – виснаження запасів заліза в кістковому мозку та печінці, клінічні симптоми відсутні;

● **латентний дефіцит заліза** – дефіцит заліза в тканинних депо, клінічно проявляється у вигляді зниження апетиту, підвищеної стомлюваності, підвищеної схильності до інфекцій, спотворення смаку, відзначаються сухість і пощипування язика;

● **залізодефіцитна анемія** – прикінцева стадія залізодефіцитного стану, що характеризується зниженням умісту гемоглобіну через дефіцит заліза в організмі внаслідок порушення його надходження, засвоєння або патологічних втрат.

Основні причини дефіциту заліза наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Причини дефіциту заліза		
Передлатентний дефіцит	Латентний дефіцит	Залізодефіцитна анемія
Швидке зростання (грудні діти, підлітки) Менструації Неповноцінне харчування Вегетаріанство Донорство Заняття спортом	Крововтрата (донорство, гіперменорея, гемодіаліз, шлунково-кишкова кровотеча) Вагітність (багатоплідна вагітність, із перервою <3 років) Порушення всмоктування шлунка, целіакія, хронічні запальні захворювання кишечника) Порушення всмоктування при еритремії	Крововтрата (шлунково-кишкова кровотеча, внутрішньосудинний гемоліз, крововтрата при хірургічному втручанні, крововтрати ниркові, носові тощо) Тяжкі порушення всмоктування (гастроентеромія, резекція шлунка, целіакія, хронічні запальні захворювання кишечника) Хронічні інфекції Туберкульоз Ендокринні захворювання

Залізодефіцитна анемія

Анемія – стан, що характеризується зниженням концентрації гемоглобіну: <130 г/л у чоловіків і <120 г/л у жінок (Всесвітня організація охорони здоров'я – ВООЗ).

За даними ВООЗ, дефіцит заліза різного ступеня вираженості трапляється майже в 4 млрд осіб, а залізодефіцитна анемія – майже у 2 млрд. Отже, залізодефіцитна анемія є найпоширенішим захворюванням у світі та найчастішою серед анемії (80–90%):

- щорічний темп приросту анемії становить 6,6%;
- за останні 15 років частота анемії у дорослого населення зросла у 2,5 раза;
- у літніх людей поширеність анемії становить 10–12% і збільшується з віком, наближаючись до 50%;
- серед госпіталізованих хворих анемію мають 20–80%.

Географічні й індивідуальні чинники відхилень наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Рівні гемоглобіну (г/л) на висоті рівня моря для діагностики анемії (ВООЗ, 2011)				
Група населення	Немає анемії	Анемія		
		легка	помірна	тяжка (гостра)
Діти віком 6–59 міс	≥ 110	100–109	70–99	<70
Діти віком 5–11 років	≥ 115	110–114	80–109	<80
Діти віком 12–14 років	≥ 120	110–119	80–109	<80
Жінки віком від 15 років	≥ 120	110–119	80–109	<80
Вагітні	≥ 110	100–109	70–99	<70
Чоловіки віком від 15 років	≥ 130	100–129	80–109	<80

Індивідуальні чинники відхилень:

- ✓ стать;
 - ✓ вік;
 - ✓ раса,
 - національність;
 - ✓ місце проживання;
 - ✓ час доби;
 - ✓ вагітність;
- ✓ фізичне навантаження;
 - ✓ вживання їжі;
 - ✓ куріння;
 - ✓ вживання алкоголю;
 - ✓ лікарські засоби.

Діагностика

Клінічний аналіз крові – найширше застосовуваний (незалежно від профілю та рівня надання медичної допомоги) лабораторний тест; його виконання в лікувальній практиці є основою не лише раннього виявлення гематологічних чи онкогематологічних захворювань, а й засобом оцінки вторинних змін складу крові за будь-якої іншої патології. При більшості відомих захворювань і патологічних станів вираженість вторинних гематологічних синдромів може відображати тяжкість, характер перебігу, наявність і вираженість ускладнень, а також слугувати показником оцінки ефективності застосовуваної терапії.

Діагностично значущі показники – еритроцити, лейкоцити, тромбоцити.

Матеріал для дослідження

Венозна кров: забір крові через вакутейнер (якщо через катетер/порт – «промивання» всього обсягу NaCl 0,9%, скидання перших 5 мл); 2-3 мл, рідше 4-5 мл, розрахункова концентрація ЕДТА – 1,2-2,2 мг/мл).

Забір крові для гематологічного дослідження з пальця показаний у таких випадках:

- ✓ при опіках, які займають велику площу поверхні тіла пацієнта;
- ✓ за наявності в пацієнта дуже дрібних вен або коли вони тяжкодоступні;
- ✓ у разі вираженого ожиріння пацієнта;
- ✓ при встановленій схильності до венозного тромбозу;
- ✓ у новонароджених.

Міжнародні рекомендації щодо застосування найсучасніших автоматизованих гематологічних аналізаторів (із можливістю диференційованого підрахунку лейкоцитів і ретикулоцитів) обмежують оптимальний час для виконання дослідження 4-8 год із моменту венепункції.

Гематологічні тести

Характеристика еритроцитів і глобулярного об'єму:

- ✓ гемоглобін;
- ✓ еритроцити;
- ✓ гематокрит;
- ✓ еритроцитарні індекси (MCV, MCH, MCHC, RWD);
- ✓ кількість ретикулоцитів і ступінь їхнього дозрівання;
- ✓ гемоглобін ретикулоцитів – Ret Hb.

Диференційну діагностику анемії на основі еритроцитарних параметрів наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Диференційна діагностика анемії з огляду на еритроцитарні параметри		
Гіпохромна MCH <24 пг	Нормохромна MCH = 24-34 пг	Гіперхромна MCH >34 пг
Мікроцитарна MCV <75 фл	Нормоцитарна MCV = 75-95 фл	Макроцитарна MCV >95 фл
■ залізодефіцитна ■ хронічних захворювань ■ спадкова гемолітична ■ сидеробластна	■ постгеморагічна ■ ендокринна патологія ■ захворювання нирок, печінки ■ мегалобластна (+ залізодефіцитна) ■ гематологічні анемії при гемобластозах	■ мегалобластні (B₁₂/B₉) ■ крововтрата ■ гемоліз ■ гематологічні анемії первинні (імунопатологічні, зумовлені захворюванням системи крові, аутоімунна гемолітична анемія, апластична анемія, пароксизмальна нічна гемоглобінурія тощо)

Клінічні ознаки залізодефіцитної анемії

Сидеропенічний синдром: зміни шкіри (пігментації кольору кави з молоком) і слизових оболонок (заїди в куточках рота); зміни в зовнішньому вигляді нігтів (ламкість, м'якість, поперечна смугастість, увігнутість – койлоніхії); зміни у вигляді волосся (ламкість,

тьмяність, роздвоєння кінчиків, алопеція); гіпотонія (м'язова, артеріальна); зміни нюху (інтерес до запахів лаку, фарб, ацетону, вихлопних газів автомобіля); зміни смаку (інтерес до крейди, глини, сирих продуктів).

Анемічний синдром: запаморочення; шум у вухах; поява «мушок» перед очима; пришвиджене серцебиття; задишка при фізичних навантаженнях; непритомність; блідість шкірних покривів і слизових; розширення меж серця.

- Залізодефіцитний стан (лабораторний синдром):
- феритин (<40-45) NB! – у межах норми (N від 15-22); білок «гострої фази»;
 - коефіцієнт насичення трансферину залізом (<17,8%);
 - розчинні рецептори трансферину sTfR (>4-5 мг/л).

«Червоні прапорці» при залізодефіцитній анемії:

- залізодефіцитна анемія в чоловіків;
- дефіцит заліза в жінок після менопаузи;
- відсутність відповіді на лікування пероральними препаратами заліза;
- схуднення, погіршення здоров'я, озноб і пітливість;
- шлунково-кишкові симптоми (особливо кровотеча).

Лікування

Метою терапії залізодефіцитних станів є не лише усунення дефіциту заліза, а й відновлення його запасів в організмі. Це можливо лише при усуненні причини, що лежить в основі залізодефіцитної анемії, й одночасному відшкодуванню дефіциту заліза в організмі. При цьому відновити запаси заліза без призначення лікарських препаратів заліза неможливо.

Принципи терапії залізодефіцитної анемії препаратами заліза:

- усунення причин анемії;
 - поповнення дефіциту заліза без залізовмісних препаратів неможливе;
 - переважним є призначення препаратів заліза для перорального прийому;
 - адекватність дозувань препаратів заліза;
 - лікування залізодефіцитної анемії не варто припиняти після нормалізації рівня гемоглобіну.
- Замісна терапія препаратами заліза:
- лікування анемії (4-8 тиж);
 - насичувальна терапія (3-6 міс);
 - підтримувальна терапія.
- Загальні принципи залізотерапії:
- обрання препарату заліза має ґрунтуватися на вартості й ефективності з мінімальними побічними ефектами;
 - переважний шлях уведення – пероральний. Найдешевший препарат – сульфат заліза;
 - дискомфорт у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту безпосередньо пов'язаний із кількістю елементарного заліза, що вживається;
 - залізо краще всмоктується з дванадцятипалої кишки та в проксимальному відділі порожньої кишки;
 - призначення капсул з ентросолубильним покриттям або з повільним вивільненням заліза може обмежувати абсорбцію;
 - солі заліза не варто вживати з їжею, оскільки фосфати та фітати їжі зв'язують залізо та знижують його всмоктування;
 - залізо краще абсорбується у вигляді солі заліза (Fe²⁺);
 - кислотне середовище не сприяє всмоктуванню заліза в тривалентній формі;
 - аскорбінова кислота може підсилювати засвоєння заліза;
 - антациди знижують абсорбцію.

Дозування заліза:

- для лікування дефіциту заліза добова доза, що рекомендується для дорослих, становить від 150 до 200 мг/день елементарного заліза: наприклад, 200 мг сульфату заліза (=65 мг елементарного заліза);
- немає чітких доказів того, що один препарат заліза ефективніший за інший;
- ретикулоцитоз починається через ≈7 днів, а підвищення Hb на 20 г/л у разі правильного діагнозу та правильного лікування настає протягом ≈3 тиж.

Препарати заліза для внутрішнього застосування краще поєднувати з невеликими дозами аскорбінової кислоти, оскільки вона покращує всмоктування заліза.

Переваги лікування пероральними препаратами заліза:

- при пероральному прийомі препаратів заліза рівень Hb підвищується на 2-4 дні пізніше, ніж у разі парентерального введення;
- пероральний прийом препаратів заліза, на відміну від парентерального, вкрай рідко спричиняє серйозні побічні ефекти;
- пероральний прийом препаратів заліза, навіть у разі неправильного діагнозу – за помилкового трактування анемії як залізодефіцитної, не зумовлює розвитку гемоцидозу.

Загальні принципи корекції залізодефіциту та терапії залізодефіцитної анемії при вагітності

Профілактика:

- ✓ протягом усієї вагітності + 3 міс після пологів – від 27 мг/день (Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США – FDA);
- ✓ замісна терапія: переважне лікування – пероральні препарати;
- ✓ терапія залізодефіцитної анемії – не менш як 200 мг/добу при легкому ступені (90-105 г/л);
- ✓ контроль параметрів крові – збільшення Hb на не менш як 10 г/л через 14 днів;
- ✓ парентеральне введення при тяжкій анемії в II-III триместрі;
- ✓ продовження терапії 2-3 міс після нормалізації показників периферичної крові.

Ускладнення в разі прийому пероральних препаратів заліза:

- від 10 до 20% пацієнтів скаржаться на нудоту, дискомфорт в епігастрії та/або блювання після прийому пероральних препаратів заліза;
 - поява закрепу;
 - чорні випорожнення (можна сплутати з меленою);
 - доцільно спробувати зменшити дозу елементарного заліза;
 - краще титрувати дозу заліза до того рівня, при якому шлунково-кишкові симптоми стають прийнятними: починають лікування з ½-⅓ від дози, що планується, з повільним підвищенням;
 - можливий перехід із таблеток на питний розчин.
- Показання до парентеральної терапії препаратами заліза:
- тяжка залізодефіцитна анемія;
 - виражені побічні реакції на пероральні препарати заліза, особливо при ураженні шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба, гастрит, грижа стравохідного отвору діафрагми, хвороба Крона);
 - на тлі терапії еритропоетином (ЕПО) у хворих з анемією та тяжкою хронічною хворобою нирок;
 - у разі синдрому мальабсорбції: наприклад, за ціліакії;
 - необхідність швидкого насичення організму залізом (планується оперативне втручання);
 - психічні розлади, відсутність або порушення свідомості.

Перевищення дози та частоти введення, котрі рекомендовані виробником, може зумовлювати небажані побічні реакції. Насичення трансферину залізом і феритин – корисні дослідження для оцінки ефективності терапії та прийняття рішень щодо повторних інфузій за винятком випадків функціонального залізодефіциту. Хворим із функціональним залізодефіцитом, що отримують ЕПО, може знадобитися введення препаратів заліза, незважаючи на нормальні лабораторні показники. Адекватне супроводження препаратами заліза покращує відповідь на ЕПО та сприяє зниженню дози. Адекватна терапія препаратами заліза дає змогу уникнути гемотрансфузій у більшості хворих із залізодефіцитною анемією.

Трансфузії еритроцитів тільки за життєвими показаннями:

- тяжка залізодефіцитна анемія з різко вираженими явищами гіпоксії;
- анемічна прекома та кома;
- кисневе голодування тканин за тривалої кровотечі;
- тяжка анемія у хворого, що потребує екстреної операції;
- гостра анемія, спричинена масивною крововтратою (травма, операція, шок, пологи).



Laboratoires Théa (Франція): революційні інновації в офтальмології. Історія та сьогодення



Понад 6 місяців триває війна... Медична та фармацевтична галузі подолали багато труднощів: від першого шоку на початку війни та необхідності надання невідкладної допомоги в екстремальних умовах до відновлення планових візитів і проведення планових операцій на неокупованій території та поза зоною бойових дій.

Безумовно, кожен із нас пройшов свій шлях. Ми приймали рішення, що робити далі. Хтось залишився вдома, хтось вивіз сім'ю на безпечнішу територію в Україні чи за кордоном. Деякі лікарі були призвані до армії, деякі пішли в територіальну оборону. Розставання, зустрічі та нескінченна стрічка новин з фронту. Із завмиранням серця ми й зараз очікуємо дзвінків від рідних: чи вони живі після артобстрілів? Війна змінила все наше життя, згуртувала український народ. У цей тяжкий і значущий для нашого майбутнього час роль професії лікаря набула особливої цінності як на державному, так і на суспільному рівні.

Важливими складовими роботи лікарів під час війни є професіоналізм, особиста мужність (робота на передовій або під загрозою ракетних і артилерійських обстрілів), а також наявність медикаментів та обладнання для надання кваліфікованої допомоги.

Саме тому ми звернулися до наших друзів, багаторічних партнерів «Медичної газети «Здоров'я України», фармацевтичної компанії «Лаборатуар Теа» (Франція) з проханням відповісти на наші запитання. Із компанією Théa нас пов'язує тривала історія. Ельвіра Смольська, голова Представництва «Лаборатуар Теа» в Україні, запросила нас на офіційну церемонію відкриття представництва компанії у 2016 році, де ми познайомилися з президентом компанії Théa Жан-Фредеріком Шибре, який спеціально приїхав із Франції. Тоді на наше запитання, чому компанія вирішила відкрити представництво в Україні в розпал кризи, Жан-Фредерік відповів: «Я вірю в Україну, в її успішний розвиток. Джерело натхнення для мене – офтальмологія. Особлива риса Laboratoires Théa – сімейного підприємства, що не залежить від рішень акціонерів, – можливість працювати на перспективу, впроваджувати довгострокові стратегії розвитку. Ми не чекаємо на повернення інвестицій через 1-2 роки, а дивимось на 10 років уперед».

ДОВІДКА «ЗУ»

Laboratoires Théa – провідна незалежна французька компанія в галузі офтальмології. Théa посідає перше місце в Європі серед компаній – виробників препаратів для офтальмології. Компанія широко відома інноваційними розробками засобів для лікування очної патології. Laboratoires Théa була піонером і залишається світовим лідером із виробництва продуктів без консервантів для догляду за очима. Вона реалізує свої продукти у понад 75 країнах світу: в Європі, Північній та Південній Америці, Африці, на Далекому Сході (в Японії та Кореї).

Водночас 10% загального товарообігу компанії інвестується в науково-дослідну діяльність, результатом якої стали численні відкриття в найважливіших терапевтичних галузях, насамперед у виробництві препаратів без консервантів.

Нині Laboratoires Théa – піонер і лідер у галузі живлення для очей і догляду за повіками в більшості країн Європи. Це провідна компанія європейського ринку в таких терапевтичних сегментах, як лікування синдрому сухого ока та безконсервантна терапія глаукоми, вона презентує широкий асортимент продукції для щоденної роботи офтальмологів. Одним із важливих напрямів діяльності Théa є створення та підтримка освітніх програм, у першу чергу для молодих вчених-офтальмологів. Théa організує наукові конференції, симпозиуми, навчальні семінари. За такими принципами Théa працює і в Україні.



Жан-Фредерік Шибре люб'язно погодився відповісти на наші запитання сьогодні, під час війни.

? Laboratoires Théa – провідна незалежна європейська компанія в галузі офтальмології. Із дня відкриття представництва в Україні минуло близько 7 років. Чи задоволені ви цим проектом?

– Так, я жодного разу не пожалкував про своє рішення. Ми представили багато нових інноваційних продуктів. Наша команда тісно та плідно співпрацює з офтальмологами України.

? 24 лютого, коли Україна зазнала нападу з боку Росії, які були ваші перші думки та відчуття?

– Після жаху від того, що почалася війна, переживання за народ України та наших співробітників ми негайно запропонували їм виїжджати за кордон, рятувати себе та свої сім'ї. Декілька співробітників, які мають малих дітей, родичів похилого віку, пристали на нашу пропозицію. Проте більшість команди вирішила залишатися в Україні, працювати та робити все можливе заради перемоги.

? Із перших днів війни постраждали аптеки, склади дистриб'юторів і аптечних мереж, було порушено логістичні маршрути. Ви продовжили роботу в Україні, незважаючи на високі ризики. Чи легко було прийняти таке рішення?

– Підприємець, яким я є, знає, що не можна розвивати підприємство лише з погляду прибутку. Потрібно вміти бути послідовним і дотримуватися взятих на себе зобов'язань. Наша робота полягає в щоденній підтримці фармацевтів та офтальмологів. Ми робимо це в мирний час, намагаючись надавати останні інновації. Ми постачаємо навіть такі продукти, які багато інших компаній не хочуть виробляти, тому що це не вигідно фінансово.

Théa багато часу приділяє розробленню інноваційних сучасних технологій і препаратів для офтальмології, займається благодійною діяльністю, організовує освітні програми для молодих фахівців. Звичайно, в тяжкі часи для України, незважаючи на всі небезпеки, ми вирішили продовжувати постачати нашу продукцію. Це наше рішення, засноване на гуманних принципах.

Компанія Théa налічує понад 1500 співробітників у 30 країнах, і кожен із них бажав допомогти. Ми вирішили, що наша допомога має бути в галузі нашої

компетенції, а саме в медицині. Від початку війни ми відправили в Україну гуманітарну допомогу – тисячі упаковок різних очних крапель, включаючи протизапальні засоби. Також співробітниками компанії були зібрані кошти, які були об'єднані з власними коштами керівництва компанії, що дало змогу додатково надати 50 тис. євро французькому Червоному Хресту для проведення різноманітних заходів і відправлення медикаментів в Україну. Нарешті, ми об'єднали зусилля з асоціацією Tulipe, яка у Франції збирає всі пожертвування від медичних компаній для забезпечення невідкладних потреб населення, що постраждало від трагедії. Ця організація звернулася до нас із конкретним проханням про надання місцевих анестетиків, на яку ми миттєво відгукнулися. До цього слід додати допомогу, надану через нашу польську філію. Співробітники Представництва «Лаборатуар Теа» в Україні вирішили не припиняти роботу ні на день, і ми їх у цьому підтримали. Із перших днів війни я створив кризовий комітет, де ми терміново приймали необхідні рішення для організації роботи з Україною в екстремальних умовах, від постачання медикаментів до допомоги співробітникам і лікарям у разі потреби. Звісно, ми допомогли нашим партнерам – дистриб'юторам, що втратили склади з препаратами поряд із Гостомелем. У скрутні часи потрібно залишатися небайдужими та рішучими.

? Питання, від якого часто намагаються ухилитися, але яке є дуже важливим для українців. Чи продовжує Théa роботу в Росії?

– Ми призупинили всю комерційну та маркетингову діяльність, яку здійснювали на російському ринку через дочірню компанію Théa Pharma.

? Чи змінила війна ваші враження щодо співробітників компанії й офтальмологів України?

– Як завжди, мужність українців проявляється в їхній здатності протистояти негараздам, особливо в тяжкі часи. Ваші лікарі, зокрема офтальмологи, продовжують працювати в пошкоджених кабінетах та операційних, під час обстрілів і частих повітряних тривог. Наші співробітники надавали та продовжують надавати підтримку офтальмологам і фармацевтам усіма засобами: це безпосереднє спілкування, інформування про наявність потрібних препаратів у аптеках; допомога лікарям дістатися до роботи за необхідності, коли транспорт не працював. Згуртованість співробітників Théa й офтальмологів є надзвичайною. І я вірю, що взаємовідносини між усіма цими людьми, які беруть участь у забезпеченні безперервності медичної допомоги в Україні, назавжди зміняться.



Головний офіс Théa, Клермон-Ферран, Франція



Анрі та Жан-Фредерік Шибре в їхній дослідницькій лабораторії у Клермон-Ферран



Конгрес EUDEC, Париж, червень 2022 року



Конгрес ESCRS, Мілан, вересень 2022 року



Своїми враженнями поділилася й Ельвіра Смольська, голова Представництва «Лаборатуар Теа» в Україні.

– Théa є лідером серед офтальмологічних фармацевтичних компаній у Європі, а також продовжує утримувати лідерські позиції у світі у галузі виробництва препаратів без консервантів та у розробці інноваційних технологій в офтальмології. Місія Представництва «Лаборатуар Теа» в Україні – ознайомлення лікарів із продукцією компанії, а також із новітніми схемами лікування офтальмологічних захворювань. Звісно, після 24.02 життя змінилося, і частина співробітників компанії були вимушені виїхати за кордон або переїхати в спокійніші регіони України. Проте я пишаюся тим, що робота представництва не зупинялася. Таке рішення було одноставно прийняте всіма нашими співробітниками. На початку масштабної війни нашою метою стали підтримка лікарів на психологічному та фізичному рівнях, ми допомагали знайти потрібні препарати (причому не тільки препарати нашої компанії та не тільки для офтальмології). Жан-Фредерік ще не сказав, що в умовах жорсткого аптечного дефіциту на початку

повномасштабного вторгнення, завдяки нашому постійному зв'язку з медичними закладами, штаб-квартира змогла також надати адресну гуманітарну допомогу шпиталю та очним відділенням, які прийняли на себе перші та другі хвили постраждалих і хворих.

Співробітники Представництва, за потреби, в умовах транспортного колапсу, допомагали лікарям дістатися до роботи, за власні кошти купували потрібні медикаменти.

Серед офтальмологів були ті, хто вимушений був змінити місце проживання та залишився без роботи. І наші співробітники, які гарно володіють ситуацією в лікарських закладах різних регіонів, допомогли з працевлаштуванням багатьом із них.

За підтримки Théa були організовані та проведені освітні семінари, що допомогли лікарям терміново опанувати сучасні алгоритми надання допомоги складним пацієнтам з тяжкими травмами й опіками. Звичайно, ми продовжували і продовжуємо організовувати офлайн та онлайн семінари та конференції для українських офтальмологів. Більшість з них проходили в Україні, але також були і європейські наукові конференції.

Наприклад, у червні ми забезпечили участь 29 офтальмологів України в міжнародному науковому конгресі EUDEC у Франції, в липні підтримали 5 юних науковців – офтальмологів з України на конгресі EMO 2022 у Брюсселі (Бельгія). Доповіді на конференції молодих

лікарів від фтальмологів з України вразили колег своєю актуальністю та високим науковим змістом. 24 вересня відбувся 23-й Роттердамський симпозиум із глаукоми – найбільший національний симпозиум у Нідерландах, присвячений виключно глаукомі, з чудовим міжнародним професорсько-викладацьким складом, який поділився найновішою інформацією про лікування та контроль глаукоми. За фінансової підтримки компанії Théa в цьому заході взяли участь близько 60 лікарів України.

Théa надає можливість всім бажаним безкоштовно знайомитися з книгами з офтальмології провідних фахівців. Для цього потрібно зайти на сайт Théa: <https://thea.ua/ua>.

Наостанок я хотіла би сказати, що війна – це важке випробування. Я вдячна президенту Théa Жан-Фредеріку та засновнику Théa Анрі Шибре за безумовне рішення підтримати Україну – у вигляді як гуманітарної допомоги, так і продовження постачання ліків. Я пишаюся героїчним українським народом, який виявив свої найкращі якості. Я пишаюся нашими офтальмологами, які гідно виконують свої професійні обов'язки, продовжують підвищувати рівень практичної допомоги в умовах нових викликів.

Сьогодні в кожного зі співробітників представництва є щонайменше два зобов'язання: з одного боку, ми відповідальні за нашу роботу, а з іншого – ми, як громадяни України, робимо все задля наближення перемоги.



Théa – надійний партнер українських офтальмологів, провізорів, науковців

Продовження на стор. 26.

Laboratoires Théa (Франція): революційні інновації в офтальмології. Історія та сьогодення



Продовження. Початок на стор. 24.

150 років, присвячених офтальмології. Історія

Історія сім'ї Шибре в офтальмології розпочалася з Поля Шибре, військового лікаря, що проходив службу в Алжирі. Незабаром після мобілізації він захворів на двобічний хоріоретиніт, через який практично осліп. Він повернувся до Франції, де його лікували фахівці-офтальмологи зі світовим ім'ям, які практикували на той час у Парижі. Тоді Поль дав обітницю, що присвятить свою кар'єру офтальмології, якщо його зір повністю відновиться. На щастя, молитви молодого лікаря були почуті. У 1875 році він залишив Париж і демобілізувався з армії. Незабаром він відкрив приватну консультацію в Клермон-Феррані (невеликому затишному містечку на півдні центральної частини Франції) та став єдиним фахівцем цього профілю в регіоні. Видатний лікар, дослідник, новатор і невтомний ентузіаст, що значно випереджав свій час, – таким був Поль Шибре. Поль став автором низки наукових праць, творцем методів обстеження й інструментарію й увійшов в історію медицини як засновник Французького офтальмологічного товариства (1883).

Треба визнати, що династія Шибре – унікальний приклад наступності поколінь: сімейну справу з успіхом продовжив племінник Поля – Анрі Шибре (1876-1943), що спеціалізувався у фармацевтичній сфері та виготовленні офтальмологічних препаратів, зокрема мазей. У 1902 році він відкрив компанію Laboratoires Chibret.

Пам'ятний слід в історії світової офтальмології залишив і Жан Шибре (1915-1989), син Анрі. Справжню революцію справили очні краплі, що містять гідрокортизон і дексаметазон, також лікарський арсенал поповнили мідріатики, анестетики, ліки проти глаукоми, антибіотики. Він зміг заснувати власний відділ досліджень і розробок для створення як оригінальних молекул, так і нових видів упаковки (еволюція



Поль Шибре
(1844-1911)

Анрі Шибре
(1876-1943)

Жан Шибре
(1915-1989)

Жак Шибре
(1941-1989)

Анрі Шибре
(1940)

Жан-Фредерік
Шибре
(1975)

останніх у декілька етапів від ампул для очних крапель із коричневого скла до флаконів із скла із стерильним пластиковим дозатором, пластикових і сублімованих ампул). Жан завжди переймався такою серйозною

проблемою, як контамінація препаратів, і першим почав додавати консерванти до лікарських розчинів, а також указувати термін придатності препарату з моменту відкриття флакону.



Для компанії Théa інновації та соціальна відповідальність однаково важливі

Жак Шибре (1941-1989), син Жана, заснував компанію Biophysic Medical, яка займалася продажем діагностичного ультразвукового обладнання для офтальмологічного сегмента (надалі пережила низку об'єднань і злиття). Сфера наукових інтересів Жака стосувалася перспектив застосування ексімерного лазера для виконання рефрактивної хірургії рогівки. У партнерстві з відомими вченими-офтальмологами він розробив перший прототип приладу. Проте його сміливим надіям не судилося збутися: проект перервався у зв'язку з трагічною загибеллю Жака, який дістав смертельне поранення під час сафари в Камеруні. Смерть сина та батька відбулася в один і той самий рік, який вважається чорною смугою в історії цієї родини.

Компанія Biophysic Medical швидко зайняла лідерську позицію на світовому ринку в галузі офтальмологічного ультразвукового обладнання та стала другим за величиною постачальником лазерів. Такого успіху компанія досягла завдяки аналізу потреб лікарів-практиків. Окрім того, цьому сприяла створена Жаком Шибре команда фахівців різних профілів, які об'єднали свій досвід і ноу-хау. У результаті цієї колективної роботи в Клермон-Феррані були створені революційні пристрої діагностичної візуалізації, які продавалися по всьому світу.

Анрі Шибре народився в 1940 році, він прийняв на себе відповідальність за діяльність Laboratoires Chibret. Після продажу цієї компанії Merck він працював із різними компаніями та заснував Laboratoires Transphyto. Фактично це була одна з перших французьких компаній, які продавали свої інновації за допомогою французьких та іноземних лабораторій і отримували дохід у формі роялті й надходжень від продажу запатентованої сировини. Головними партнерами Transphyto були компанії Allergan, Ciba-Vision і MSD. Обрана стратегія сприяла появі ефективних досліджень і розробок, але не дала можливості Transphyto здобути визнання серед офтальмологів.

У 1994 році Анрі заснував Laboratoires Théa. Секрет зростання Laboratoires Théa полягає в пріоритетному ставленні до інновацій, особливо в таких галузях, як сухість очей, герпес, алергія, глаукома, інфекційні запалення тощо.

Анрі Шибре продовжив традицію сім'ї Шибре, займаючись розробкою нових видів упаковки для очних крапель. У 1996 році він випустив перший багатовдозовий флакон без консервантів АВАК, який зберігає розчин стерильним протягом 2-3 місяців завдяки фільтрувальній мембрані. Унаслідок цього можна уникнути шкідливого впливу консервантів, як-от бензалконію хлорид. За іронією долі Жан Шибре, батько Анрі, першим почав застосовувати консерванти. Проте Анрі Шибре зробив ще одну революцію в офтальмології та взагалі відмовився від використання консервантів.

Представник п'ятого покоління династії Жан-Фредерік Шибре прийняв керівництво Laboratoires Théa у 2008 році. Завдяки його зусиллям компанія зайняла ще більшу частку на європейському ринку та стала провідним гравцем на офтальмологічному ринку всього континенту. Сьогодні продукція Théa продається в 75 країнах світу, водночас стрімко розширюється асортимент. Мета, поставлена Жан-Фредеріком, – запропонувати офтальмологам найширший вибір препаратів для діагностики, хірургії та лікування.

Théa є ще одним підтвердженням того, що сімейний бізнес ідеально відповідає вимогам нашого часу, демонструючи ефективний і такий, що забезпечує негайну реакцію, далекоглядний підхід. Сьогодні більше, ніж будь-коли, сталий розвиток Laboratoires Théa спирається на міцне фінансове становище та розроблення інновацій, але насамперед бажання династії Шибре продовжувати своє служіння офтальмології.

Продукти Théa в Україні

Антибіотик першої лінії терапії з широким спектром дії. Без консервантів

Азитер®,
азитроміцин 1,5%,
краплі очні в унідозах, № 6

Лікарський засіб



- Перший у світі антибіотик для 3-денного лікування
- Зручна схема: 1 крапля × 2 рази на день × 3 дні
- Для дорослих і дітей, новонароджених, жінок у період лактації та вагітних
- Без консервантів
- Зберігати за температури 2-8 °C

Єдині в Україні очні краплі дексаметазону без консервантів

Дексафрі®,
дексаметазон 1 мг/мл,
краплі очні, розчин
в унідозах, № 20

Лікарський засіб



- Найпотужніший гормон
- Стабільна концентрація (розчин)
- Можливе комбінування з будь-яким антибіотиком
- Зберігання без холодильника
- В унідозах: гігієнічність і контроль
- Зазвичай по 1 краплі 4-6 разів на добу, курс до 14 діб

Лікування глаукоми та офтальмогіпертензії. Латанопрост без консервантів

Монопрост®,
краплі очні, розчин в унідозах,
№ 30

Лікарський засіб



- Інноваційний продукт – латанопрост без консервантів
- Висока ефективність, стабільна концентрація
- Без консервантів, найкраща переносимість серед усіх ПГ
- Істотно знижує потребу в слюозозамінних препаратах
- По 1 краплі в уражене око 1 раз на добу

Вітамінно-мінеральні комплекси для підтримки здоров'я зору

Нутроф® Форте,
30 капсул у блистерах

Ресвега® Форте,
60 капсул у блистерах

Дієтичні добавки



- Науково обґрунтований комплекс антиоксидантів для збереження зору, запобігання виникненню та прогресуванню вікових змін
- Лютеїн і зеаксантин у дозах і співвідношенні згідно з багатоцентровим дослідженням AREDS II
- Додатковий компонент з антиоксидантними та вазоактивними властивостями – ресвератрол
- Вітамін D у фізіологічній дозі – з протизапальними й антифіброзними властивостями
- Вітаміни C, E, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, мідь, цинк, селен
- Нутроф® Форте: по 1 капсулі 1 раз на добу після їди
- Ресвега® Форте: по 2 капсули 1 раз на добу після їди

Для лікування сухого ока, зволоження та захисту очей. Без консервантів

Теалоз® Duo,
офтальмологічний розчин,
флакон 10 мл

Засіб медичного
призначення



- Теалоз® Duo – лідер серед слюозозамінників у Європі**
- Для зволоження, захисту та регенерації очної поверхні
 - При будь-яких проявах сухого ока, для дорослих та дітей
 - Єдина в Україні формула з молекулами трегалози та гіалуронової кислоти
 - Максимальний комфорт і безпека
 - Можна закапувати безпосередньо на контактні лінзи
 - Без консервантів, фосфатів, боратів і цитратів
 - Інноваційний запатентований флакон АВАК®, до 3 місяців використання після відкриття
 - Для закапування в очі по 1 краплі 4-6 разів на день або за потреби

Для щоденної гігієни й нормалізації стану повік (без консервантів), у комплексній терапії блефаритів, кон'юнктивітів, дакриоциститів, ячменів, акне, розацеа та ін.

Блефаклін®,
20 стерильних серветок у саше

Косметичний засіб



- Стерильні серветки, зволожені очищувальним лосьйоном без консервантів, із дуже хорошою переносимістю
- Індивідуальне саше, готове до використання
- Очищує, зволожує, заспокоює повіки
- Гіпоалергенні, без парабенів, ароматизаторів
- Не потрібно змивати після застосування
- Для дорослих і дітей від 3 місяців
- Використовувати 2 рази на добу

Теагель®,
стерильний гель, 30 г

Косметичний засіб



- Очищує, зволожує, заспокоює повіки, гіпоалергенний
- Без консервантів, парабенів, ароматизаторів
- Зручний, не потрібно змивати після застосування
- Зберігає природну гідратацію повік
- 60 доз у тубі в інноваційній упаковці Polydose™ Airless
- До 8 тижнів використання після відкриття туби
- 2 рази на добу або за потреби

Гіалуронова кислота в лікуванні хвороби сухого ока

Хвороба сухого ока (ХСО) являє собою комплексне та виснажливе запальне ураження поверхні ока. Згідно з даними епідеміологічних досліджень її поширеність становить 5-50% (Stapleton et al., 2017), тобто 400 млн – 3,7 млрд осіб у світі страждають на ХСО. Поширеність ХСО збільшується з віком, різке зростання відзначають після 50 років (Vehof et al., 2021). Хвороба асоціюється зі значним фінансовим тягарем як для окремого пацієнта, так і для суспільства загалом через обмеження трудового життя та повсякденної діяльності, збільшення витрат на охорону здоров'я (Stapleton et al., 2017).

ХСО призводить до погіршення стану очної поверхні, дисфункції слізної плівки, слізної системи, повік, кон'юнктиви та рогівки (Bron et al., 2017). Здорова слізна плівка слугує для захисту та змачування поверхні ока, забезпечуючи фізичний, хімічний та імунологічний бар'єри від навколишнього середовища. Слізна плівка складається із внутрішнього слизово-водного та зовнішнього ліпідного шарів, які разом сприяють стабілізації очної поверхні в здоровому оці (Craig et al., 2017).

За етіологією ХСО розподіляють на вододіфіцитний, евапоративний і змішаний типи. В разі ХСО незалежно від етіології нестабільність очної поверхні провокує формування хибного кола: запалення, поява ознак загострення та симптомів хвороби, пошкодження поверхні ока (Bron et al., 2017). Порушенню цього хибного кола відводиться важлива роль у лікуванні ХСО.

Штучні сльози є першою лінією лікування ХСО. Вони допомагають відновити та стабілізувати слізну плівку, захищають поверхню ока (Jones et al., 2017). Це допомагає уповільнити або зупинити прогресування ХСО, зменшити ознаки та симптоми, запобігти прогресуванню пошкодження (Nebbioso et al., 2016). На фармацевтичному ринку існує широкий спектр штучних сліз із різноманітними активними інгредієнтами. Одним із них, який має доведену клінічну ефективність і активно використовується, є гіалуронова кислота – ГК (Ang et al., 2017).

ГК являє собою природний нетоксичний (Debbasch et al., 2002) глікозаміноглікан,

дисахарид, біополімер (Silvani et al., 2020). ГК виконує кілька важливих функцій у людському організмі, включаючи змачування суглобів і сухожил'я (Lin et al., 2019), забезпечення зв'язку між клітинами (Bayer, 2020). Вона використовується в ліках з уповільненим вивільненням (Bayer, 2020), продуктах для догляду за шкірою та філерах, що застосовуються з косметичною й реконструктивною цілями (Vorvolakos et al., 2011). Завдяки доброму профілю безпеки та фізіологічним ефектам ГК є важливою речовиною в офтальмології (Higashide & Sugiyama, 2008).

Зазвичай ГК міститься в слізній плівці, зовнішній рогівці та склоподібному тілі (Posarelli et al., 2019). Найвищі концентрації ГК виявляють як важливий компонент позаклітинного матриксу в м'яких сполучних тканинах (Gudowska-Sawczuk et al., 2017). У фізіологічних умовах ГК приймає форму високогідротичного, негативно зарядженого біополімеру. ГК властива висока псевдопластичність, вона поводить себе як неньютонівська рідина (Chernos et al., 2017). Це означає, що в'язкість рідини змінюється залежно від докладених зусиль. На поверхні ока в'язкість слізної плівки, яка містить ГК, зменшується під час моргання, що дає їй змогу добре розподілятися. Під час спокою відновлюється вища в'язкість ГК, що подовжує час її перебування на поверхні ока (Lopez-Garcia et al., 2014).

ГК збагачена гідроксильними групами, які притягують молекули води, сприяючи таким чином потовщенню та стабілізуванню слізної плівки (Kaya et al., 2015), зменшенню

механічного травмування поверхні ока лубрикантом (van Setten, 2020), прискоренню реепітелізації (Carlson et al., 2018). ГК зменшує евапорацію з поверхні ока (Tsubota & Yamada, 1992), рушійну силу гіперосмолярності, яка є однією з основних причин запалення та пошкодження поверхні ока при ХСО (Bron et al., 2017).

ГК використовують як віскоеластик у внутрішньоочній хірургії з 1970-х рр. (Higashide & Sugiyama, 2008). Перше дослідження вивчення впливу ГК у разі ХСО опубліковано в 1982 р. (Polack & McNiece, 1982). Через 4 роки Mengher і співавт. (1986) показали, що очні краплі, які містять 0,1% ГК, зменшують час розриву слізної плівки (ЧРСП) у пацієнтів із ХСО. Відтоді ГК стала ключовим компонентом у багатьох штучних слізних рідинах, покращуючи властивості лубриканта та слізної плівки. Кількість комерційних препаратів, які містять ГК і доступні на фармацевтичному ринку, постійно зростає (Salwowska et al., 2016).

Деякі метааналізи і систематичні огляди підтвердили, що ГК є безпечним та ефективним засобом для лікування ХСО (Doughty & Glavin, 2009). Цей огляд підбиває підсумки й обговорює дані сучасної літератури щодо лікування ХСО штучними сльозами, які містять ГК, а також висвітлює безпечність та ефективність ГК у терапії ХСО.

МЕТОДИ

Пошук літератури проведено в базах даних Embase, PubMed, MEDLINE з використанням термінів «ГК», або «гіалуронан», або «гіалуронат» і «сухе око». Огляди, метааналізи, клінічні випадки, статті на неспоріднені теми не використовували. Відібрані дослідження перевіряли на наявність критеріїв вилучення: вплив ГК на лікування не вивчався; вихідні вимірювання перед початком лікування ГК не проводилися; відсутня належна статистична обробка. Включали в аналіз тільки дослідження, в яких аналізувалося лікування ХСО за допомогою штучних сліз, які містять ГК, зі статистичною оцінкою суб'єктивності/об'єктивності вимірювань порівню з вихідними даними або плацебо.

РЕЗУЛЬТАТИ

Відібрано 53 клінічні дослідження. Остаточний список містив 8 рандомізованих плацебо-контрольованих випробувань, 44 контрольовані дослідження, 6 контрольованих нерандомізованих проспективних лонгітудинальних досліджень і 10 перехресних випробувань. У дослідженнях узяти участь пацієнти із 17 країн Європи, Азії, Північної Америки й Африки, включаючи 5 багатоцентрових досліджень, у яких набирали пацієнтів із понад 1 країни (Condon et al., 1999). Під час аналізу враховували такі важливі чинники, як тип дослідження, розмір вибірки, тяжкість захворювання, концентрація ГК, частота використання крапель, наслідки для пацієнтів згідно з даними останнього огляду.

Зміни суб'єктивних показників порівняно з вихідними даними

Суб'єктивні прояви оцінювали в 45 випробуваннях у 53 досліджуваних групах (ДГ), у яких ефективність лікування ГК порівнювалася з вихідними даними. Найчастіше використовували валідизований запитальник Ocular Surface Disease Index (OSDI) – у 20 випробуваннях. Другою за частотою використання стала візуальна аналогова шкала (8 досліджень). Також застосовували індекс очного комфорту, запитальник Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE), глобальний індекс дискомфорту для очних симптомів, запитальник Standardized Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED).

Загалом зафіксовано покращення суб'єктивних оцінок у дослідженнях із коротким і тривалим термінами спостереження. Статистично значуще поліпшення суб'єктивних симптомів у разі використання ГК порівняно з вихідним рівнем продемонстрували 47 із 53 ДГ. В 1 ДГ зафіксовано покращення

деяких, але не всіх суб'єктивних параметрів. Тільки в 5 ДГ не визначені статистично достовірні зміни порівняно з вихідними даними. Жодне дослідження не повідомляло про погіршення суб'єктивного стану при застосуванні ГК.

Зміни об'єктивних показників порівняно з вихідними даними

Об'єктивні показники стану поверхні ока (тест фарбування поверхні ока – ФПО) порівнювали з вихідними даними в 53 ДГ у 45 випробуваннях, ЧРСП визначали в 48 ДГ у 41 випробуванні, тест Ширмера проводили в 37 ДГ у 31 випробуванні.

Визначення загальних показників ФПО підтвердило статистично достовірне покращення порівняно з вихідними даними в 40 із 53 ДГ. У 2 ДГ зафіксовано покращення деяких (але не всіх) параметрів ФПО; в 11 ДГ не зареєстровані достовірні зміни ФПО. ЧРСП покращився у 29 із 48 ДГ порівняно з вихідними даними. Показники тесту Ширмера покращилися в 15 із 37 ДГ. У жодному дослідженні не відзначали погіршення об'єктивних показників порівняно з вихідними даними.

Зміни в плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях

У 9 ДГ із 8 плацебо-контрольованих досліджень порівнювали ефективність лікування ГК із фізіологічним розчином. У всіх ДГ, за винятком однієї, зафіксовано покращення щонайменше одного суб'єктивного/об'єктивного показника. У 3 із 9 ДГ продемонстровано достовірне статистичне суб'єктивне покращення, в 1 із 9 – певне покращення без змін інших суб'єктивних показників, у 5 із 9 – зміни суб'єктивних показників були відсутні. У 3 із 7 ДГ відзначено покращення ЧРСП. У 5 із 9 ДГ зафіксовано поліпшення ФПО, в 1 із 9 ДГ описано певне покращення одного (але не всіх) із показників ФПО. Тільки у 2 із 8 ДГ зафіксовано покращення тесту Ширмера. У жодному дослідженні не відзначали погіршення стану на тлі лікування ГК порівняно з плацебо.

Безпека й ускладнення

ГК визнана безпечною в усіх проаналізованих дослідженнях. Не було жодних серйозних побічних явищ, пов'язаних із використанням ГК у будь-якому із включених досліджень. У невеликій кількості випробувань згадувалися випадки гіперемії кон'юнктиви, кон'юнктивіту, відчуття печіння та/або дискомфорту під час використання ГК. Два дослідження, в яких використовували 0,15 та 0,18% розчини ГК, повідомили про, відповідно, незначні та тимчасові візуальні зміни після закапування.

ВИСНОВКИ

Майже 30-річний досвід клінічного застосування свідчить, що ГК є необхідним елементом у лікуванні ХСО. Отримані докази підтверджують безпечність та ефективність ГК в широкій популяції пацієнтів із ХСО різних типів і різної тяжкості, а також її відмінну переносимість.

ГК як активна речовина в штучних сльозах у концентраціях 0,1-0,4% є безпечним і ефективним засобом для лікування ХСО. ГК притаманні змачувальні, протизапальні, антиоксидантні та протитоксичні властивості щодо поверхні ока. Терапія ГК нівелювала суб'єктивні ознаки й об'єктивні симптоми ХСО в більшості розглянутих статей.

На ринку України краплі та мазь на основі ГК представлені, зокрема, лінійкою засобів Гілайс®, яка включає розчин Гілайс® і мазь Гілайс® Кеа. Гілайс® – 0,4% офтальмологічний розчин ГН високої молекулярної маси, що завдяки своїм мукоімєтичним, мукоадгезивним і в'язкопружним властивостям забезпечує стабільність слізної плівки, а також комфорт поверхні ока та сприяє усуненню симптомів ХСО. Гілайс® Кеа – стерильна офтальмологічна ізотонічна мазь з 0,4% ГН, яка завдяки в'язкій структурі забезпечує тривале утримання на поверхні ока та зволоження й захисну дію навіть під час сну.

Hynnekleiv L., Magno M., Vernhardsdottir R.R., et al. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. Acta Ophthalmol. 2022 May 5. doi: 10.1111/aos.15159.

Скорочений переклад Тетяни Можиної

ГІЛАЙС®
Зволоження та захист очей!

ГІЛАЙС® KEA – це офтальмологічна ізотонічна мазь з гіалуронатом натрію 0,4%

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

visionkvz.com

Тривалий вплив потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів на контроль артеріального тиску, метаболічний профіль і клінічні події: результати дослідження Brisighella Heart Study

Контроль артеріального тиску (АТ) в осіб з артеріальною гіпертензією (АГ) є непростим завданням. Застосовуючи монотерапію чи навіть поєднання двох антигіпертензивних препаратів, досить рідко вдається досягти цільових значень АТ й утримувати їх упродовж тривалого часу. Найефективнішою стратегією на сьогодні вважають комбінацію трьох антигіпертензивних засобів. Найчастіше із цієї метою використовують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), тіазидні/тіазидоподібні діуретики. Утім, залишається відкритим питання, яка саме комбінація цих засобів є найбільш ефективною та безпечною.

Відповідь на нього дає дослідження Brisighella Heart Study, результати якого розглянуто нижче.

Згідно з результатами нещодавно опублікованого метааналізу, який об'єднав дані 48 рандомізованих клінічних досліджень і 344 716 пацієнтів, зниження систолічного АТ на 5 мм рт. ст. дає змогу зменшити ризик настання великих несприятливих кардіальних подій (Major Adverse Cardiac Events, MACE) приблизно на 10%, незалежно від наявності серцево-судинних захворювань в анамнезі, а також у пацієнтів із нормальним або високим нормальним АТ [1].

Проте досягти нормальних показників АТ вдається далеко не завжди. Що вищий рівень АТ спостерігається до початку лікування, то важче досягти його зниження. І для досягнення оптимальних значень АТ зростає потреба в призначенні більшої кількості антигіпертензивних препаратів. Тому останні міжнародні настанови щодо лікування АГ рекомендують розпочинати лікування з прийому комбінованих антигіпертензивних препаратів в одній таблетці, що дає змогу покращити прихильність до лікування [4, 5].

Результати широкомасштабних клінічних досліджень підтверджують ефективність застосування комбінованої антигіпертензивної терапії, що включає інгібітор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), антагоніст кальцію та діуретик. Нещодавній метааналіз восьми рандомізованих клінічних досліджень, у яких загалом узяли участь 20 451 пацієнт з АГ, підтвердив високу ефективність поєднання інгібіторів РААС і антагоністів кальцію щодо профілактики MACE. При цьому отримані дані виявилися кращими порівняно з таким самим зниженням АТ за допомогою альтернативних терапевтичних підходів [6]. Найвивченішою комбінацією інгібітора РААС і антагоніста кальцію є комбінація периндоприлу й амлодипіну. Саме така комбінація вивчалася в дослідженні ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering) за участю 19 257 пацієнтів з АГ (загалом 106 153 пацієнто-роки спостереження) (Dahlöf B. et al., Lancet 2005; 366: 895-906).

У цьому дослідженні лікування комбінацією периндоприл + амлодипін було пов'язане з вираженішим зниженням ризику фатального та нефатального інсульту (відносний ризик (ВР) 0,77; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,66-0,89; $p=0,0003$), загальної кількості серцево-судинних подій і втручань (ВР 0,84; 95% ДІ 0,78-0,90; $p<0,0001$), смертності від усіх причин (ВР 0,89; 95% ДІ 0,81-0,99; $p=0,025$) порівняно з комбінацією атенолол + бендрофлуметіазид [7]. У зв'язку з істотними перевагами стратегії периндоприл + амлодипін дослідження було припинено передчасно.

Ці результати було підтверджено навіть більш ніж через 10 років після завершення дослідження [8].

Для оптимізації контролю АТ і серцево-судинного ризику міжнародні настанови рекомендують додавати третій препарат (звичай діуретик) до інгібітора РААС та антагоніста кальцію [4, 5]. Утім, ця рекомендація здебільшого підтверджується непрямыми доказами та невеликими клінічними дослідженнями [9, 10]. Тому наразі є потреба в подальших рандомізованих клінічних дослідженнях і реальних доказах, що порівнюють різні потрійні комбінації антигіпертензивних препаратів. Мета цього аналізу полягала в порівнянні довгострокової оцінки клінічних, лабораторних і гемодинамічних ефектів різних потрійних комбінацій антигіпертензивних препаратів у добре охарактеризованій італійській когорті.

Матеріали та методи

У 1972 р. було розпочато довгострокове епідеміологічне дослідження Brisighella Heart Study, до якого включили все населення північноіталійського села Brisighella віком від 14 до 84 років, без серцево-судинних захворювань (загалом 2939 осіб європейської раси: 1491 чоловік і 1448 жінок). Клінічна оцінка учасників проводилася на початковому етапі й надалі що 4 роки. Аналізували демографічні, клінічні дані та результати лабораторних досліджень. Дані про смертність, захворюваність, а також основні чинники кардіоваскулярного ризику реєстрували протягом усього дослідження [12]. Усі учасники перед залученням до дослідження підписали інформовану згоду. Протокол дослідження було сплановано відповідно до етичних стандартів, викладених у Гельсінській декларації 1964 р., і схвалено Інституційною етичною радою Університетської лікарні Болоньї.

У кожного учасника ретельно визначали особистий і сімейний анамнез (звертаючи особливу увагу на спосіб життя та харчові звички, статус куріння та фармакологічного лікування), проводили фізичний огляд (включаючи антропометричні дані), вимірювали АТ у спокої та частоту серцевих скорочень. Також було зібрано зразки крові натщесерце й виконано електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях [13]. Окружність талії вимірювали як найменший діаметр тіла між *arcus costarum* і *crista iliaca*. Масу тіла визначали двічі, враховуючи середній показник. Індекс маси тіла розраховували як вагу в кілограмах, поділену на зріст у метрах, піднесений у квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$). Систолічний і діастолічний АТ вимірювали тричі з інтервалом в 1 хв за допомогою стандартного

сфігмоманометра в положенні пацієнта сидячи після 5 хв спокою. Фіксували середнє значення отриманих показників АТ [14].

Стандартні записи ЕКГ у 12 відведеннях виконували за допомогою електрокардіографа Marquette MAC12 (Marquette Medical Systems, Inc., США). Надалі шляхом вибіркового усереднення за допомогою програми аналізу ЕКГ Dalhousie [15] було отримано характерний цикл P-QRS-T. Оцінка автоматизованої ЕКГ-діагностики за допомогою програмного забезпечення перевірялася кваліфікованим кардіологом сліпим методом. Гіпертрофію лівого шлуночка розраховували за формулою Соколова – Лайона, як це рекомендують поточні настанови [5]. Діагноз додатково підтверджували вольтажем зубця R у відведенні aVL, який, на думку фахівців, має більшу діагностичну цінність щодо виявлення гіпертрофії лівого шлуночка на популяційному рівні [16]. Перед забором венозної крові для проведення лабораторних досліджень учасники не вживали їжу протягом щонайменше 12 год. Оцінювали такі показники, як глюкоза плазми натще, загальний холестерин, тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, γ -глутамілтрансфераза, креатинін, сечова кислота (СК) і креатинфосфокіназа. Швидкість клубочкової фільтрації оцінювали за формулою Спілки з епідеміології хронічної хвороби нирок (CKD-EPI) [18].

Відбір пацієнтів

Відповідно до завдань метааналізу дослідники розглянули підгрупи учасників Brisighella Heart Study, котрі були послідовно оцінені в трьох епідеміологічних опитуваннях між 2012 і 2020 рр. До аналізу не включали осіб із нормальним тиском і пацієнтів, які отримували менше ніж три антигіпертензивні препарати або отримували три препарати, але до схеми терапії крім інгібіторів АПФ, БРА, БКК та/або тіазидних/тіазидоподібних діуретиків входили інші гіпотензивні засоби. Решту учасників розподілили на три групи залежно від того, які комбінації препаратів вони отримували (периндоприл + амлодипін + індапамід; інгібітор АПФ (окрім периндоприлу) + БКК + тіазид; БРА + БКК + тіазид) у вигляді окремих препаратів або таблеток із фіксованими комбінаціями. Як контрольну було відібрано додаткову групу добровольців відповідного віку та статі, котрі отримували інші потрійні комбінації антигіпертензивних препаратів. Загальний період спостереження склав 12 років.

Випадок діабету визначали як два послідовні діагностичні рівні глюкози плазми

натще >125 мг/дл та/або початок прийому пероральних протидіабетичних препаратів або інсуліну під час спостереження. MACE включали випадкову серцеву недостатність, фібриляцію передсердь, гострий коронарний синдром, коронарну реваскуляризацію, інсульт, гостру ішемію кінцівок, або її рецидиви, або раптову смерть.

Статистичний аналіз

Було проведено повний описовий аналіз відповідного антигіпертензивного лікування та всіх перелічених вище параметрів, зібраних під час опитувань населення 2012, 2016 та 2020 рр. Безперервні змінні були представлені як середнє стандартне відхилення. Категорійні дані виражали у відсотках.

Для оцінки узгодженості безперервних змінних використовували тест Колмогорова – Смірнова. Тренд p розраховували за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) для повторних вимірювань або тесту Фрідмана. Для вивчення зв'язку між видом антигіпертензивного лікування та змінами отриманих параметрів застосовували формулу узагальненого рівняння оцінки (GEE). Для перевірки узгодженості розподілу даних використовували тест χ^2 -квадрат. Рівень $p<0,05$ вважався статистично значущим для всіх показників. Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного пакета для соціальних наук (SPSS) версії 25.0 для Windows (IBM Inc., США).

Результати

На початковому етапі частка пацієнтів, які досягли показників АТ $<140/90$ мм рт. ст., становила 71% серед осіб, які отримували комбінацію периндоприл + амлодипін + індапамід, 68% – комбінацію інгібітор АПФ + БКК + тіазид, 61% – комбінацію БРА + БКК + тіазид, 59% – комбінацію будь-яких інших антигіпертензивних препаратів ($p<0,05$).

Наприкінці спостереження частка пацієнтів, які досягли АТ $<140/90$ мм рт. ст., становила 69% серед осіб, які отримували комбінацію периндоприл + амлодипін + індапамід, 65% – інгібітор АПФ + БКК + тіазид, 59% – БРА + БКК + 58% – будь-які інші комбіновані антигіпертензивні препарати ($p<0,05$).

Протягом періоду спостереження, незважаючи на лікування, спостерігалася тенденція до зростання як систолічного, так і діастолічного АТ в усіх досліджуваних підгрупах (p для тенденції 2012/2016/2020 рр. $<0,05$), однак у підгрупі пацієнтів, які отримували комбінацію периндоприл + амлодипін + індапамід, кількість випадків підвищення АТ була достовірно нижчою, ніж в інших групах ($p<0,05$).

Лабораторні аналізи демонструють, що в період із 2012 по 2020 р. рівень загального холестерину зріс у всіх підгрупах, окрім підгрупи пацієнтів, які отримували периндоприл + амлодипін + індапамід. Показники холестерину ЛПНЩ і ТГ також вірогідно зросли в усіх підгрупах (p для тенденції 2012/2016/2020 рр. $<0,05$), але пацієнти, що отримували терапію інгібіторами АПФ (включаючи периндоприл), мали рівні холестерину, ЛПНЩ і ТГ, які були достовірно нижчими порівняно з відповідними показниками в осіб контрольної групи ($p<0,05$).

Підвищення сироваткового рівня СК спостерігалось лише в групі, що приймала інгібітор АПФ + БКК + тiazид (р для тенденції 2012/2016/2020 pp. $<0,05$). Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації знизилася в усіх підгрупах (р для тенденції 2012/2016/2020 pp. $<0,05$).

У пацієнтів без електрокардіографічно підтвердженої гіпертрофії лівого шлуночка початково її частота становила 4,2% серед пацієнтів, які отримували периндоприл + амлодипін + індапамід, 8,4% – інгібітор АПФ + БКК + тiazид, 6,9% – комбінацію БРА + БКК + тiazид, 9,8% – в осіб контрольної групи (р для тенденції 2012/2016/2020 pp. <0,05).

Протягом 12-річного періоду спостереження серед пацієнтів групи, що отримувала периндоприл + амлодіпін + індапамід, не було зареєстровано жодного випадку виникнення цукрового діабету 2 типу; натомість цукровий діабет 2 типу розвинувся у 2 (4,4%) учасників групи, що приймала інгібітор АПФ + БКК + тіазид і 2 (4,3%) пацієнтів групи БРА + БКК + тіазид. Частка осіб, які мали потребу в більшій кількості антигіпертензивних препаратів для покращення контролю АТ, серед перелічених груп пацієнтів становила 0 (0%), 2 (4,4%) та 3 (6,5%) відповідно.

Кількість пацієнтів, у яких спостерігалися MACE, серед тих, хто отримував периндоприл + амлодипін + індапамід, інгібітор АПФ + БКК + тіазид і БРА + БКК + тіазид, становила 2 (4,6%), 4 (8,8%) та 4 (8,6%) відповідно. У групі контролю було зафіксовано 3 випадки (5,9%) дебюту цукрового діабету та 8 MACE (15,7%). Окрім того, 5 осіб (9,8%) мали потребу в більшій кількості антигіпертензивних препаратів для покращення контролю АТ.

Кількість осіб, які померли через причини, не пов'язані з серцево-судинними захворюваннями, становила 2 (4,6%), 3 (6,6%), 2 (4,3%) та 3 (5,9%) у групах комбінацій периндоприлу + амлодіпін + індапамід, інгібітор АПФ + БКК + тiazид, БРА + БКК + тiazид індапамід і контрольній групі ($p>0,05$) відповідно.

Обговорення

У цьому дослідженні довгострокове комбіноване лікування інгібіторами АПФ, антагоністами кальцію та тіазидними/тіазидоподібними діуретиками було пов'язане з кращим контролем АТ і ліпідного профілю порівняно з іншими потрійними комбінаціями антигіпертензивних препаратів.

У пацієнтів, які отримували периндоприл + амлодипін + індапамід, не спостерігали випадків підвищення рівня загального холестерину в сироватці крові, зумовлених віковими змінами. Крім того, під час подальшого спостереження в них не розвинувся цукровий діабет 2 типу та не було потреби в збільшенні кількості антигіпертензивних препаратів для покращення контролю АТ. Ці результати збігаються з попередніми висновками інших масштабних клінічних досліджень, які продемонстрували відсутність негативних метаболічних ефектів терапії на фоні потрібної комбінації периндоприл + амлодипін + індапамід [20, 21].

Під час подальшого спостереження в пацієнтів, що отримували периндоприл + амлодіпін + індапамід, не спостерігали підвищення сироваткового рівня СК на відміну від пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ + БКК + тіазид. Цей результат був очікуваним, урахувуючи нейтральний вплив індапаміду на виведення уратів на відміну від деяких тіазидних діуретиків [22]. Сироватковий рівень СК також не підвищувався в групі лікування комбінацією БРА + БКК + тіазид, що пояснюється доведеним позитивним впливом деяких БРА на рівень СК [23].

Позитивний довгостроковий вплив комбінації периндоприл + амлодипін + індапамід щодо профілактики розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, що був продемонстрований раніше в роботі A. Mazza та співавт. (2019), підтвердився й у цьому огляді.

Серед пацієнтів, які отримували периндоприл + амлодіпін + індапамід, спостерігали значно нижчу частоту гіпертрофії лівого шлуночка порівняно з пацієнтами інших підгруп.

Слід зазначити, що цей аналіз має деякі обмеження. По-перше, застосування жорстких критеріїв включення значно зменшило розмір вибірки, але відображало використання досліджуваних комбінованих антигіпертензивних препаратів у реальній клінічній практиці. Незначне вікове підвищення АТ, імовірно, частково залежало від збільшення дози антигіпертензивних препаратів протягом багатьох років. З іншого боку, в поточному аналізі дослідники оцінювали ефект потрібної комбінації антигіпертензивних препаратів, яка зазвичай складалася з фіксованої комбінації двох антигіпертензивних засобів в одній таблетці й окремо третього препарату. Втім, використання фіксованої комбінації трьох препаратів в одній таблетці

могло би підвищити ефективність лікування завдяки покращенню комплаєнсу [25, 26].

Ще одним обмеженням є відсутність інформації про електроліти (зокрема, калій), на сироватковій рівні яких часто впливають діуретики. Крім того, в протокол Brisighella Heart Study не було включено ехокардіографію. Через це гіпертрофію лівого шлуночка визначали за ЕКГ-критеріями, які мають відносно низьку чутливість щодо її діагностики [27].

Потрібно також узяти до уваги, що дослідження Brisighella Heart Study включало освітні програми, спрямовані на покращення харчових звичок і поведінки всіх учасників [28]. Це, безсумнівно, могло сприяти зменшенню частоти МАСЕ. Незважаючи на перелічені обмеження, дослідження описує віддалені наслідки для здоров'я різних потрійних комбінацій антигіпертензивних препаратів у добре відібраній когорті населення.

Як свідчать результати дослідження Brisighella Heart Study, комбіноване лікування на основі інгібітора РААС, амлодипіном і тіазидними/тіазидоподібними діуретиками є ефективнішим порівняно з іншими комбінаціями антигіпертензивних препаратів щодо зниження АТ, а також має кращий вплив на показники ліпідів крові. **Комбінація периндоприл + амлодипін + індапамід асоціювалася з кращим метаболічним профілем, ніж будь-яка інша розглянута комбінація антигіпертензивних препаратів.**

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.
Cicero A.F.G., et al. Long-term impact of different triple combination antihypertensive medications on blood pressure control, metabolic pattern and incident events: data from the Brisighella Heart Study. J. Clin. Med. 2021; 10: 5921. <https://doi.org/10.3390/jcm10245921>.

Переклав з англ. **В'ячеслав Килимчук**



ТРИПЛІКСАМ®

Периндоприлу аргінін / Індапамід / Амлодипін



**ЕФЕКТИВНЕ ЗНИЖЕННЯ АТ
КОНТРОЛЬ АТ 24 ГОДИНИ²
ДОВЕДЕНЕ ПОПЕРЕДЖЕННЯ
СС УСКЛАДНЕНЬ³**



АТ = артеріальний тиск; СС = серцево-судинні

Трипліксам® показаний для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, яким необхідне лікування периндоприлом, індапамідом та амлодіпінном у дозах, наявних у фіксованій комбінації. Протипоказання, особливості застосування, дози, побічні явища та ін. див. в інструкції для медичного застосування препарату Трипліксам® (р/п № UA/13929/01/01 та № UA/13929/01/02, № UA/13931/01/02, № UA/13930/01/01; затверджено Наказом МОЗ України від 02.10.2019 р. № 2004, зміни внесено Наказом МОЗ України від 10.12.2020 р. № 2854).

[illegible]

*Для отримання повної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Трипліксам® 5 мг/1,25 мг/5 мг, Трипліксам® 5 мг/1,25 мг/10 мг, Трипліксам® 10 мг/2,5 мг/5 мг, Трипліксам® 10 мг/2,5 мг/10 мг. Р/П № UA/13929/01/02, № UA/13931/01/02, № UA/13930/01/01, № UA/13929/01/01. Затверджено Наказом МОЗ України від 02.10.2019 р. № 2004, зміни внесено Наказом МОЗ України від 10.12.2020 р. № 2854.

Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, зокрема для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах.

Імпортёр: товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна»
 01054, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41
 Тел.: (044) 490-34-41; факс: (044) 490-34-40
 Copyright © 2022, ТОВ «Сервіс Україна». Усі права захищені.
 ТРХ-2/2 (2022-2024, 2 years)-40.

[illegible]

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

Гіпохолестеринемія в пацієнтів із гострим коронарним синдромом: прогностичне значення й супутні несприятливі чинники



О.Я. Королюк



О.М. Радченко

Ліпіди мають провідне значення для діяльності кожного живого організму (Segatto M. et al., 2020), оскільки вони регулюють проліферацію клітин та їхній апоптоз, забезпечують діяльність основних регулювальних систем (ендокринної, нервової, імунної) на системному рівні, входять до складу сурфактанта легень і суттєво змінюються в процесі старіння (de Diego I. et al., 2019). За сучасними уявленнями, ліпіди беруть активну участь у запаленні та відіграють вирішальну роль у патогенезі злоякісних пухлин, цукрового діабету (ЦД), атеросклерозу, астми, автоімунних хвороб, нейродегенеративних уражень нервової системи та запальних захворювань кишок (Leuti A. et al., 2020).

Загальновізнано, що підвищення рівня ліпідів крові, зокрема холестерину (ХС), ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів, асоціюється з розвитком атеросклерозу артерій. Однак серед пацієнтів із клінічними формами ішемічної хвороби серця (ІХС) гіперхолестеринемія (гіперХС) виявлялася лише в половині випадків (Karr S., 2017). Мета-аналіз 61 проспективного спостереження (близько 55 тис. випадків кардіальної смерті) показав, що пацієнти не мали випадків явно високого рівня ХС, а зменшення його вмісту навіть на 1 ммоль/л супроводжувалося зниженням смертності, проте збільшення ХС не асоціювалося зі зростанням смертності, що потребує подальших досліджень (Prospective Studies Collaboration et al., 2007). Натомість гіпохолестеринемія (гіпоХС) супроводжувалася вищими значеннями захворюваності та смертності, в тому числі від серцево-судинних хвороб (Ives D.G. et al., 1993; Wannamethee O. et al., 1995; Fraunberger P. et al., 2002; Afsarmanesh N. et al., 2006), а також серед пацієнтів хірургічних реанімаційних відділень і гериатричних пансіонатів (Weverling-Rijnsburger A.W. et al., 1997; Wilson R.F. et al., 2003). Україн важливо, що зв'язок між смертністю та рівнем ХС крові мав U-подібний вигляд: вищі показники смертності від кардіоваскулярних і некардіальних причин траплялися за умов як низького, так і високого рівня ХС крові (Smith D.G. et al., 1992). Якщо патогенетична роль гіперХС у розвитку та прогресуванні серцево-судинних хвороб загалом відома (Borghesi C., 2016), то значення гіпоХС продовжує вивчатися. У наших попередніх роботах було показано несприятливе прогностичне значення гіпоХС для перебігу застійної серцевої недостатності (Панчишин М.В. та ін., 2007), діабетичної нефропатії та ниркової недостатності (Королюк О.Я., 2007), метаболічного синдрому (Korolyuk O. Ya., 2008). Усе це висуває проблему гіпоХС на провідне місце, особливо для пацієнтів кардіологічного профілю, найчастішою хворобою серед яких є ІХС, що може перебігати в гострих і хронічних формах.

Серед гострих форм найважливішим є гострий коронарний синдром (ГКС) із постійно високими рівнями захворюваності та смертності (Smith J.N. et al., 2015), що помітно почастишали останнім часом як прямий і непрямий наслідки пандемії COVID-19 (Bahuva R. et al., 2021). Найчастішою причиною розвитку ГКС є атеросклероз і тромбоз коронарних артерій унаслідок розриву чи ерозії нестабільних бляшок. За попередніми даними нашої кафедри внутрішньої медицини № 2, атеросклеротична дисліпідемія характеризується насамперед гіперХС, але в пацієнтів як зі стабільним, так і з нестабільним перебігом ІХС може виявлятися й гіпоХС, що має несприятливе прогностичне значення (Телегіна Г.В. та ін., 2004; Філіпчук А.Л., 2006; Панчишин М.В. та ін., 2008). Однак описані особливості ГКС у теперішню постковідну еру та невизначеність його перебігу за умови гіпоХС зумовили доцільність і актуальність нашого дослідження.

Із метою вивчення частоти гіпоХС серед пацієнтів із ГКС та особливостей його перебігу, визначення супутніх несприятливих чинників і причин смерті проведено ретроспективне дослідження за участю 130 пацієнтів з ІХС/ГКС віком 41-86 років (81 чоловік і 49 жінок). За проявами ГКС пацієнтів розподілено на групи: А – нестабільна стенокардія (НС; n=80), В – гострий інфаркт міокарда (ІМ; n=23), С – фатальний коронарний синдром (n=27). У групі А в 7 пацієнтів діагностовано стенокардію, що виникла вперше, та в 73 – прогресивну стенокардію; в групі В у 14 пацієнтів спостерігався ІМ із зубцем Q та в 9 – ІМ без зубця Q, у тому числі у 8 пацієнтів – повторний ІМ і в 4 – рецидивний; у групі С було 4 пацієнти з НС, що померли від тромбоемболії легеневої артерії внаслідок тромбозу правого шлуночка та набряку легень, решта 25 пацієнтів померли від ускладнень ІМ. За вмістом ХС пацієнтів розподілено на три групи: 1 – гіпоХС (ХС <4,1 ммоль/л, або 160 мг/дл), 2 – нормальний вміст ХС (4,1-6,2 ммоль/л, або 160-240 мг/дл), 3 – гіперХС (ХС >6,2 ммоль/л, або >240 мг/дл). Різниця між середніми значеннями оцінювалася з обчисленням t-критерію Стьюдента та за точним тестом Фішера; за рівень істотності прийнято $p < 0,05$.

Результати та обговорення

ГіпоХС виявлена загалом у 19% пацієнтів, причому її частота зростала пропорційно до тяжкості ГКС: від 11% у разі НС до 26% при ІМ ($p > 0,05$) і 37% у разі фатального ГКС ($p = 0,006$).

Пацієнти з гіпоХС були старшими за віком, хоча різниця була дещо нижчою за рівень істотності ($p > 0,05$). Крім того, в них спостерігалися нижчі середні значення індексу маси тіла ($24,92 \pm 0,56$ кг/м²; $t = 2,16$; $p > 0,05$). Також ці пацієнти мали нижчі середні рівні систолічного артеріального тиску (123 ± 8 мм рт. ст.) істотно порівняно з групою 2 (149 ± 4 мм рт. ст.) та групою 3 (157 ± 7 мм рт. ст.; обидва $p < 0,05$) і діастолічного артеріального тиску (77 ± 5 мм рт. ст.) порівняно з групою 2 (92 ± 2 мм рт. ст.) та групою 3 (95 ± 3 мм рт. ст.; обидва $p < 0,05$) як під час госпіталізації, так і впродовж перебування в лікарні.

Більшість пацієнтів з ІХС/НС (група А) мали артеріальну гіпертензію (АГ), постійно контролювали рівень тиску та приймали гіпотензивні препарати. Суттєвої різниці між тяжкістю та тривалістю АГ залежно від вмісту ХС крові виявлено не було. ЦД дещо частіше спостерігався у хворих на гіпоХС ($p > 0,05$). Гостра гіперглікемія виявлялася в 11% хворих груп 1 і 2 та в 5% осіб із групи 3. При гіпоХС не спостерігалася надлишка маси тіла (істотно порівняно з групою 2; $p = 0,021$). У пацієнтів із гіпоХС прогресування стенокардії частіше супроводжувалося появою чи наростанням задишки ($p > 0,05$ порівняно з групами 2 та 3). Наростання задишки відображає наростання лівошлуночкової недостатності. Наші попередні роботи та дані літератури

вказують на те, що тяжка застійна серцева недостатність істотно частіше спостерігається при низькому рівні ХС крові (Панчишин М.В. та ін., 2007; Королюк О., 2007; Horwich T., 2002). Відчуття нестачі повітря та ядуха, що відображають гостру лівошлуночкову недостатність, також найчастіше виявлялися при гіпоХС. Кардіогенний шок і гостра лівошлуночкова недостатність дещо частіше виявлялися в пацієнтів групи 1 ($p > 0,05$). Пацієнти групи 1 мали дещо вищу частоту запаморочення та синкопальних станів, відчуттів серцебиття, перебоїв у роботі серця ($p > 0,05$ порівняно з групами 2 та 3), що може свідчити про гіпотензію, аритмію, серцеву недостатність. При гіпоХС на електрокардіограмі найчастіше виявлялися транзиторний підйом чи депресія сегмента ST, транзиторні коронарні зубці Т, постійна та пароксизмальна фібриляція передсердь, гостра блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) як прояв гострої ішемії міокарда ($p > 0,05$ порівняно з групами 2 та 3). Негативні зубці Т істотно частіше виявлялися при гіперХС порівняно з групою 1 ($p = 0,049$).

Аналіз перебігу гострого ІМ (група В) показав, що в більшості пацієнтів також спостерігалася АГ, тяжкість чи тривалість якої не залежали від рівня ХС, але лише половина пацієнтів постійно приймала гіпотензивні засоби та контролювала рівень тиску. ЦД дещо частіше виявлявся в групі 1 і взагалі не виявлявся в групі 3. Гостра гіперглікемія при госпіталізації виявлялася в усіх пацієнтів із гіпоХС істотно частіше, ніж у групах 2 ($p = 0,004$) та 3 ($p = 0,036$). Надлишок маси тіла найчастіше мали пацієнти групи 1. У третини пацієнтів із гіпоХС ІМ розвинувся без попередньої стенокардії. Гостра БЛНПГ й атріовентрикулярна (АВ) блокада високого ступеня спостерігалися лише в пацієнтів із гіпоХС, хоча $p > 0,05$ порівняно з групами 2 та 3; в усіх випадках АВ-блокада виникала на тлі задньодіафрагмального ІМ із зубцем Q, що ускладнювався розвитком кардіогенного шоку. Кардіогенний шок ускладнював перебіг ІМ лише в пацієнтів із гіпоХС ($p = 0,07$ порівняно з групою 2).

У групі С з фатальним перебігом ГКС більшість пацієнтів мали попередню АГ, але її тривалість була найдовшою в пацієнтів із гіпоХС (у 70% – понад 10 років); також інсульт або транзиторне порушення мозкового кровообігу в анамнезі виявлялися найчастіше при гіпоХС (30%), хоча $p > 0,05$ порівняно з групами 2 та 3. Гостра АВ-блокада високого ступеня спостерігалася лише в пацієнтів із гіпоХС і гіперХС (40 і 50%) ($p < 0,05$ порівняно з групою 2). Це ускладнення в усіх випадках розвивалося при інфаркті задньої стінки лівого шлуночка. При гіпоХС у 4 пацієнтів гостро виникла БЛНПГ, а в половини – бі- чи трифасцикулярна блокада. Істотних відмінностей щодо частоти ускладнень залежно від рівня ХС не виявлено, хоча при гіпоХС дещо частіше реєструвалися набряк легень, азотемія та розриви міокарда. Реактивний перикардит і рання постінфарктна стенокардія спостерігалися

лише при гіпоХС. Рецидив ІМ спостерігався у 20% осіб із гіпоХС і в 50% – із гіперХС (p=0,044 порівняно з групою 2). Розрив міокарда з тампонадою серця був причиною смерті в 30% пацієнтів групи 1 і 15% пацієнтів групи 2.

За даними літератури, несприятливим чинником перебігу ГКС вважається підвищення глюкози крові. Зокрема, при фатальному ГКС пацієнти без ЦД з ішемічним інсультом і помірно підвищеним рівнем глюкози мали в 3 рази вищий ризик смерті та гірше відновлення функції після інсульту, ніж хворі з еуглікемією (Capes S. et al., 2002); гіперглікемія при інсульті поглиблювала ішемічне пошкодження й асоціювалася з посиленням набряку мозку та поширенням зони ураження й погіршенням кровообігу в мозку (Mazighi M. et al., 2001; Christensen H. et al., 2009), а пацієнти з транзиторною гіперглікемією мали більші ішемічні вогнища, ніж особи з еуглікемією (Matchar D.B. et al., 1992; Williams L.S. et al., 2002). Дійсно, в нашому дослідженні двоє пацієнтів із гіпоХС двічі перенесли інсульт, обидва мали залишкові явища у вигляді геміпарезів, не мали раніше ЦД, але при госпіталізації з приводу ІМ у них виявлено гіперглікемію (7,1 та 8,6 ммоль/л). Причиною смерті в обох випадках були обширні трансмуральні ІМ із розривами задньої стінки. Третім пацієнтом із гіпоХС і розривом міокарда була жінка віком 79 років із тривалою помірною АГ і тяжким перебігом ЦД 2 типу (глікемія при госпіталізації – 13,8 ммоль/л, ХС – 2,47 ммоль/л, або 96 мг/дл). Ці випадки ілюструють «подвійну атаку гіперглікемії та гіпоХС під час ІМ, ускладненого розривом серця», описану вперше ще в 1953 році R. Boulin і співавтор.

Ідеться про схильність хворих до гіперглікемії впродовж першої доби після стресової ситуації (ІМ, інсульт, інші травми), що зумовлює вивільнення ендогенних кортикостероїдів і катехоламінів або відносний дефіцит інсуліну чи інсулінорезистентність (Mehta S., 2003; Lindsberg P.J. et al., 2004). Стрессова гіперглікемія спричиняє анаеробний шлях метаболізму, лактацидоз та утворення вільних радикалів; це зумовлює пряме перекисне окиснення ліпідів клітинних мембран і лізис клітин, стимулює апоптоз. Гіперглікемія сповільнює ретроградну колатеральну циркуляцію, поглиблює гіпоперфузію міокарда та дисфункцію коронарних судин (Kersten J.R. et al., 2001), тим самим впливаючи на функцію мітохондріальних калієвих АТФ-каналів, які забезпечують захисний патогенетичний механізм «тренування ішемією» (Ishihara M. et al., 2003; Takefumi T. et al., 2008). Також гіперглікемія зумовлює скупчення лейкоцитів у капілярах міокарда, що призводить до обструкції судини, збільшує запальну відповідь, активує тромбоцити, підвищує утворення тромбіну та пригнічує фібриноліз (Ishihara M. et al., 2003; Undas A. et al., 2008). Резистентність до інсуліну спричиняє протромботичні стани, тромбофілію, ендотеліальну дисфункцію, активацію прозапальних цитокінів. Відносний дефіцит інсуліну підвищує рівень вільних жирних кислот, які впливають на судинну реактивність (Yang J. et al., 2022; Kosiborod M., 2022).

Проаналізувавши лабораторні показники обстежених пацієнтів, ми відзначили, що в пацієнтів із гіпоХС спостерігалися найвищі значення протеїнуриї (істотна різниця з групою 3; p<0,05). Це може

Таблиця. Середні значення глікемії (ммоль/л) у пацієнтів без ЦД залежно від ХС крові та проявів ГКС						
Групи	1		2		3	
A	5,24±0,69	n=7	5,00±0,15	n=46	4,85±0,13	n=17
B	7,03±0,59*	n=6	5,32±0,20	n=16	4,6±0,4	n=2
C	8,0±1,36	n=4	5,6±0,58	n=5	6,65±0,95	n=2
Усі пацієнти	6,52±0,52*	n=17	5,12±0,12	n=67	4,99±0,18	n=21

Примітка: * p<0,05 порівняно з групами 2 та 3.

пояснюватися старшим віком пацієнтів, тривалою АГ та ЦД 2 типу, який також найчастіше траплявся в цій групі. Відомо, що протеїнурія збільшує ризик інсульту й ІХС (Madison J.R. et al., 2006). Має значення те, що гіпоХС асоціювалася з найвищими середніми значеннями сечовини та креатиніну крові, які були істотно вищими порівняно з групою 3 (0,123±0,022 проти 0,083±0,004 та 0,073±0,004 ммоль/л; p<0,05). Оскільки рівень креатиніну при госпіталізації вважається незалежним предиктором смертності при гострому ІМ (Fácil L. et al., 2006), це може вказувати на інтенсифікацію ендогенної інтоксикації за умови гіпоХС. Пацієнти з гіпоХС мали також найнижчі середні значення загального білка (63,8±3,3 проти 76,5±1,2 та 78,9±1,3 г/л; p<0,05 порівняно з групами 2 та 3), що можна розцінювати як несприятливе явище, оскільки зниження рівня альбуміну сироватки (що відбувається паралельно зниженню загального білка) асоціюється з розвитком чи посиленням серцевої недостатності, ІХС, підвищенням серцевої та загальної смертності (Arques S., 2020).

У пацієнтів із гіпоХС можна було констатувати активацію системної запальної відповіді та пригнічення імунної ланки. Наприклад, у них були найвищими середні значення всіх маркерів запалення: лейкоцитів (p>0,05), паличкоядерних нейтрофілів (p<0,05 порівняно з групою 3), сегментоядерних нейтрофілів (p<0,05 порівняно з групами 2 та 3), швидкість осідання еритроцитів (p<0,05 порівняно з групою 3), що супроводжувалося нижчими рівнями еозинофілів і лімфоцитів (обидва p<0,05 порівняно з групами 2 та 3). Це може пояснюватися чіткими асоціаціями гіпоХС із підвищенням рівня фактора некрозу пухлини чи цитокінів (Hofmaenner D.A., 2022). Водночас маркери резорбційно-некротичного синдрому не залежали від рівня ХС крові, хоча в пацієнтів з ІХС/ІМ за умови гіпоХС (група 1В) були істотно вищими середні значення лейкоцитів і частота лейкоцитозу, ніж у групах 2В та 3В. Важливо, що за умови гіпоХС у пацієнтів з ІХС/ГКС середні рівні аспартатамінотрансферази (АСТ) були найвищими та переважали норму (p<0,05 порівняно з групою 3), як і рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) при ІХС/НС і фатальному ГКС (групи А та С), тоді як у разі гострого ІМ (група В) – у пацієнтів із гіперХС. У хворих із фатальним ГКС середні значення АЛТ перевищували норму (p<0,05 порівняно з групою 3) (рис.).

Проте найцікавіші констеляції знайдено під час оцінки рівнів глікемії. У пацієнтів із гіпоХС спостерігалися найвищі середні значення глікемії натще (8,37±0,89 проти 5,81±0,28 та 5,85±0,45 ммоль/л; p<0,05 порівняно з групами 2 та 3). Ця різниця збереглася й після виключення пацієнтів із ЦД в анамнезі: рівні глікемії натще в пацієнтів без попередньо діагностованого ЦД за умови гіпоХС завжди були істотно вищими, ніж за умови нормо- та гіперХС (p<0,05 порівняно з групами 2 та 3) (табл.). Це підтверджує, що гіперглікемія під час гострої кардіальної

події, яка стає своєрідним стресором, унаслідок активації симпатичної нервової системи та підвищення утворення катехоламінів і кортизолу стимулює глюконеогенез, глікогеноліз і ліполіз, що призводить до інсулінорезистентності на рецепторному / пострецепторному рівнях; саме тому в пацієнта одночасно спостерігаються гіперглікемія, гіперінсулінемія та резистентність до інсуліну (Paolisso P. et al., 2021).

За даними літератури, рівень глікемії натще був тісно пов'язаним із прогнозом і перебігом кардіоваскулярних хвороб. Зокрема, ризик внутрішньолікарняної смерті в пацієнтів з ІМ без попереднього ЦД та рівнем глюкози при госпіталізації >6 ммоль/л був у 3,9 раза вищим, аніж у пацієнтів з еуглікемією (Capes et al., 2000). Серед пацієнтів із гострою гіперглікемією частіше спостерігалися великі зони некрозу та вищий рівень смертності у віддалені терміни після перенесеного ІМ, причому це не залежало від ЦД в анамнезі (Meier et al., 2005). У пацієнтів зі стрес-гіперглікемією із ЦД та без нього спостерігалася більша поширеність ІМ, найвищі рівні тропоніну І та найнижчі значення фракції викиду лівого шлуночка, ніж за умов еуглікемії (Marfella et al., 2003). Пацієнти з ГКС і гострою гіперглікемією мали вищу частоту серцевої недостатності, шоку, рецидивів стенокардії та смертність, а рівень глюкози під час госпіталізації ≥7 ммоль/л може бути предиктором коронарної оклюзії й ураження кількох коронарних артерій у пацієнтів із ГКС (Nguyen et al., 2003).

Отже, оскільки стрес-гіперглікемія, особливо асоційована з гіпоХС, є прогностично несприятливою ознакою у зв'язку з високою частотою тяжких уражень серця та мозку, вона потребує специфічних терапевтичних заходів, зокрема застосування внутрішньовенних інфузій інсуліну за стандартними схемами в умовах відділення інтенсивної терапії чи підшкірних ін'єкцій інсуліну в умовах інших відділень, щоб утримувати рівень глікемії <10 ммоль/л. Оскільки ураження мозку та міокарда при гострій гіперглікемії мають однакові механізми, то гіперглікемія під час активної реперфузії може посилити ацидоз в ішемізованих тканинах (Rajpurohit A. et al., 2021), що ставить питання про безпечність проведення реперфузійної терапії в пацієнтів з ІМ і гострою гіперглікемією.

ВИСНОВКИ

1. ГіпоХС може вважатися маркером несприятливого прогнозу, оскільки істотно частіше виявляється в пацієнтів із гострим ІМ, аніж у разі НС, особливо у фатальних випадках.
2. У пацієнтів із гіпоХС істотно частіше виявлялися гіпотензія (здебільшого як прояв кардіогенного чи аритмічного шоку), порушення провідності, зокрема гостра АВ-блокада високого ступеня; за умови гіпоХС найчастіше реєструвалися розриви міокарда.
3. ГіпоХС асоціювалася з активацією запалення й ендогенної інтоксикації з нижчими рівнями загального білка, що вважається чинниками несприятливого перебігу АГ, ІХС, ЦД.
4. Особливо несприятливим є поєднання гіпоХС зі стрес-гіперглікемією в пацієнтів як із попередньо діагностованим діабетом, так і без діабету в анамнезі, оскільки таке поєднання підвищує ризик ранньої та віддаленої смерті й частоту ускладнень гострого ІМ чи інсульту, асоціюється з великими розмірами некрозу та схильністю до розривів міокарда.
5. Дискутабельними залишаються потреба в спеціальних заходах корекції гострої гіперглікемії та безпечність проведення тромболізу в пацієнтів із ГКС.

Список літератури знаходиться в редакції.

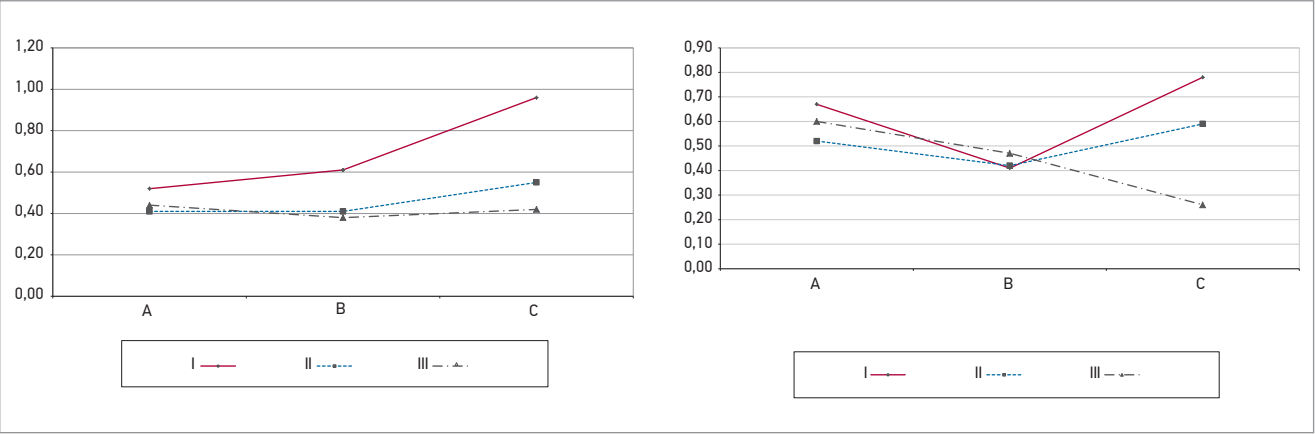


Рис. Рівні трансаміназ (АСТ, АЛТ) та їх співвідношення

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Магнікор - РП МОЗ України № UA/11211/01/01 та № UA/11211/01/02 з 09.04.2020.

Атерокард - РП МОЗ України № UA/3926/01/01 з 14.11.2019.

* Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ, 2002.

• Клопідогрел 75 мг
№30, №70



Сучасний підхід до антитромбічної терапії

Знижує ризик тромбозу!*



• Ацетилсаліцилова кислота 75 мг
№30, №100



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



Багатонагійні перспективи вторинної профілактики в пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Антитромбоцитарні засоби вважаються обов'язковим компонентом лікування всіх хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) і атеросклеротичними ураженнями судин іншої локалізації за відсутності протипоказань до їх застосування.

Протягом тривалого часу антиагрегантом вибору для тривалої вторинної профілактики в пацієнтів з ІХС була ацетилсаліцилова кислота (АСК), але проведені останніми роками дослідження продемонстрували певні переваги іншого класу препаратів – інгібіторів P2Y12. Результати цих досліджень та їх практичне значення активно обговорювалися на цьогорічному конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC), який відбувся в серпні в м. Барселона, Іспанія.

Впродовж кількох десятиліть АСК вважається основним препаратом для вторинної профілактики в пацієнтів із встановленим діагнозом ІХС. Пацієнтам із гострим коронарним синдромом та/або після коронарної ревазуляризації призначають подвійну антиагрегантну терапію, додаючи до АСК як другий лікарський засіб інгібітор P2Y12. У чинних настановах ESC із лікування та профілактики ІХС рекомендовано після припинення подвійної антиагрегантної терапії перейти на довічний прийом АСК.

Добре відомо, що в основі механізму дії АСК лежить незворотне пригнічення циклооксигенази, внаслідок чого відбуваються обмеження синтезу тромбосану A2, пригнічення мегакаріоцитів і розвиток дисфункції тромбоцитів. Останні втрачають здатність до регенерації циклооксигенази, що й забезпечує ефекти АСК. У зв'язку зі специфічністю до циклооксигенази АСК майже не перекриває інші шляхи активації тромбоцитів, тому не здатна запобігати агрегації, індукованій тромбіном, і лише частково пригнічує агрегацію, індуковану аденозиндифосфатом.

Можливими побічними ефектами АСК є: геморагії, гіперчутливість, шкірні висипи, алопеція та пурпура. Абсолютними протипоказаннями до терапії АСК є активна виразкова хвороба, гіперчутливість (зокрема, «аспіринова астма») та тромбоцитопенія. Відносними протипоказаннями є наявність виразкової хвороби або диспепсії в анамнезі, схильність до кровотеч, супутня терапія непрямими антикоагулянтами.

Значну увагу серед сучасних антитромбоцитарних засобів сьогодні привертає клопидогрель – препарат тривалого застосування, який поєднує потужну антитромбоцитарну дію та безпеку. Ефективність цього препарату в комбінації з АСК або як альтернативи востаннє була переконливо доведена в лікуванні та вторинній профілактиці гострих коронарних синдромів, під час проведення процедур ревазуляризації, а також при атеросклеротичних ураженнях різних відділів судинного русла (CAPRIE, 1996; CURE, 2001).

♥ Результати метааналізу PANTHER

Попередні дані рандомізованих досліджень свідчать про те, що довгострокова терапія інгібітором P2Y12 може бути виправданою альтернативою тривалій монотерапії АСК для вторинної профілактики в пацієнтів з ІХС. Щоби глибше дослідити такі перспективи, М. Valgimigli та співавт. (кардіоцентр Інституту Тічіно, м. Лугано, Швейцарія) провели метааналіз під назвою PANTHER, що включив результати кількох

рандомізованих досліджень, у яких (принаймні частково) порівнювали ефективність і безпеку монотерапії інгібітором P2Y12 або АСК у пацієнтів із встановленою ІХС без показань до пероральної антикоагуляції. Дослідження з початковою фазою подвійної антитромбоцитарної терапії також було включено в огляд, але їхні дані обмежувалися періодом монотерапії.

На відміну від попередніх метааналізів, у PANTHER використовували індивідуальні дані учасників, залучали лише пацієнтів із задокументованою ІХС, не брали до уваги випробування, в котрих застосовувалися застарілі представники інгібіторів P2Y12 (тиклопідин).

Загалом до метааналізу було включено сім досліджень (ASCET, CADET, CAPRIE, DACAB, GLASSY, HOST-EXAM і TiCAB) за участю 35 752 пацієнтів із країн Азії, Європи та Північної Америки.

Після виключення хворих, що не відповідали критеріям прийнятності (діагноз ІХС не підтвердився; пацієнти, які передчасно залишили дослідження, мали подію під час початкової фази подвійної антитромбоцитарної терапії або отримували виключно подвійну антитромбоцитарну терапію), для аналізу залишилося 24 325 учасників (середній вік – 64 роки; 22% – жінки).

Більшість пацієнтів (60,6%) мали гострий коронарний синдром в анамнезі, решта – хронічні коронарні синдроми. Більш як половина (54,9%) перенесли черезшкірне коронарне втручання, 10,6% – аортокоронарне шунтування, 4,4% – обидва втручання; 30,2% ніколи не проходили ревазуляризацію.

Терапія інгібітором P2Y12 включала клопидогрель (62% пацієнтів) і тикагрелор (38% пацієнтів). Досліджень, які порівнювали би монотерапію АСК і прасугрелем, знайти не вдалося. Середня тривалість лікування становила 557 днів.

Протягом середнього періоду спостереження (приблизно 1,5 року) ризик серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда (ІМ) або інсульту був нижчим у пацієнтів, які приймали лише інгібітор P2Y12, порівняно з лише АСК (5,5 проти 6,3%; відносний ризик (ВР) 0,88; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,79-0,97). Кращі результати переважно були пов'язані з меншим ризиком ІМ (ВР 0,77; 95% ДІ 0,66-0,90), суттєвих відмінностей між групами щодо інсульту виявлено не було (ВР 0,85; 95% ДІ 0,70-1,02). Частота великих кровотеч на тлі прийому інгібіторів P2Y12 і АСК становила 1,2 й 1,4% відповідно (ВР 0,87; 95% ДІ 0,70-1,09).

ВР первинної комбінованої кінцевої точки (смерті від серцево-судинних захворювань, ІМ та інсульту) на тлі лікування інгібіторами P2Y12 був знижений на 12% порівняно з АСК, головним чином завдяки відносному зниженню ризику ІМ (на 23%).

Деякі зі вторинних результатів також свідчили на користь кращої безпеки інгібіторів P2Y12. Зокрема, в разі їх застосування спостерігався нижчий ризик:

- геморагічного інсульту (ВР 0,32; 95% ДІ 0,14-0,75);
- вираженого тромбозу стента (ВР 0,42; 95% ДІ 0,19-0,97);
- визначеного / ймовірного тромбозу стента (ВР 0,46; 95% ДІ 0,23-0,92);
- шлунково-кишкових кровотеч (ВР 0,75; 95% ДІ 0,57-0,97).

Загалом отримані результати були подібними в 16 підгрупах учасників без істотних розбіжностей.

На підставі всіх доступних рандомізованих доказів автори метааналізу PANTHER припускають, що **довгострокова терапія інгібітором P2Y12 може бути виправданою альтернативою тривалому застосуванню АСК з метою вторинної профілактики в пацієнтів з ІХС.** Також автори вказують на більшу користь інгібіторів P2Y12 для пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання. У такому разі спостерігалось вражаюче 30% зниження комбінованої кінцевої точки порівняно з АСК. У пацієнтів, які проходили хірургічну ревазуляризацію, переваги інгібіторів P2Y12 були не настільки очевидними.

Під час обговорення результатів метааналізу PANTHER на пресконференції його співавтори й інші відомі кардіологи висловили припущення щодо подальших перспектив інгібіторів P2Y12 і АСК як засобів для тривалої вторинної профілактики в пацієнтів з ІХС і надали вичерпні відповіді на запитання аудиторії.

♥ Чи свідчать отримані дані про початок кінця АСК для вторинної профілактики ІХС?

Відповідаючи на це запитання, Марко Valgimigli запевнив, що він так не думає. На його думку, це лише свідчить про появу доступної альтернативи АСК. **У сучасних рекомендаціях зазначається, що АСК є препаратом першої лінії для тривалої антитромбоцитарної терапії, а інгібітори P2Y12 – варіантом вибору, коли АСК протипоказана.** Довгострокова монотерапія інгібіторами P2Y12 може бути виправданою замість довгострокової монотерапії АСК для вторинної профілактики в пацієнтів з ІХС, але наразі складно прогнозувати, як результати метааналізу PANTHER вплинуть на майбутні рекомендації. «Я думаю, що тепер у нас є принаймні дві еквівалентно ефективні альтернативи. Щоб повністю виключити АСК, імовірно, знадобляться додаткові дослідження, оскільки АСК існує вже 125 років», – підсумував він.

♥ Клопидогрель чи тикагрелор?

З огляду на результати метааналізу президент Американської колегії кардіологів, доктор медичних наук Edward Fry сказав, що отримані дані можуть мати значний вплив на повсякденне лікування пацієнтів з ІХС і зазначив таке: обираючи між представниками інгібіторів P2Y12, доцільно зупинитися саме на клопидогрелі, та навів кілька аргументів на користь цієї тези. По-перше, клопидогрель використовувався в понад половини учасників метааналізу PANTHER, розподілених на прийом інгібіторів P2Y12, тому більшість отриманих даних щодо ефективності та безпеки стосуються саме цього препарату. По-друге, клопидогрель приймають 1 р/добу (тикагрелор – 2 р/день), що зручніше для пацієнта й коштує дешевше порівняно з тикагрелором. Наостанок Edward Fry додав: «Рекомендації США не вказують, який антиагрегант слід використовувати для довгострокової вторинної профілактики в пацієнтів з ІХС. Я підозрюю, що в майбутніх настановах це питання розглянуть або принаймні запропонують, щоб лікарі-практики мали змогу обрати, яку антитромбоцитарну терапію слід використовувати в довгостроковій перспективі, враховуючи як ефективність, так і ризик».

♥ Які перспективи інгібіторів P2Y12 у майбутньому?

Steffen Massberg, доктор медичних наук (Університетська лікарня Мюнхена), наголосив, що отримані результати мають важливе клінічне значення та зазначив, що метааналіз PANTHER похитнув догму в багатьох настановах, де рекомендовано монотерапію АСК як першу лінію вторинної профілактики в хворих зі стабільною ІХС, а інгібітор P2Y12 розглядають лише в пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій або цереброваскулярною патологією. Steffen Massberg пояснив, що причина цього здебільшого криється в результатах масштабного дослідження CAPRIE, яке продемонструвало перевагу клопидогрелю над АСК переважно в пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій або інсульт в анамнезі. В майбутньому спектр застосування інгібіторів P2Y12 як вторинної профілактики в хворих з ІХС може суттєво розширитися.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

Гамалате-В₆ у лікуванні тривожних станів

Тривожний стан є емоційним розладом, зумовленим тривогою чи занепокоєнням перед майбутніми подіями або в ситуації невизначеності. Ці фізичні зміни зазвичай супроводжуються органічними симптомами (психосоматичними захворюваннями). З іншого боку, органічні захворювання можуть бути провісниками занепокоєння, яке спричиняє нездужання, біль, страждання пацієнта, порушення ритму особистого та соціального життя, роботи тощо. Седативні препарати, особливо бензодіазепіни та їхні похідні, найчастіше використовуються при тривожних станах. Ці препарати демонструють хорошу ефективність за їх використання у відповідному дозуванні, проте нерідко вони не можуть ліквідувати всі симптоми тривожного стану. Крім того, не слід забувати про численні побічні ефекти цього класу препаратів: негативний вплив на когнітивні функції та повсякденну активність; депресогенна дія; формування звикання і залежності, розвиток синдрому відміни. Саме тому для загальномедичної практики особливо актуальним стає вибір принципово інших засобів із протитривожними ефектами як інструмента анксіолітичної терапії.

З огляду на це особливу увагу привертає Гамалате-В₆. Цей препарат, що вже протягом багатьох років застосовується в клінічній практиці, продемонстрував хорошу ефективність та безпеку у психосоматичних пацієнтів без розвитку толерантності.

Втім, тривалий час не існувало доказових даних щодо ефективності Гамалате-В₆ у пацієнтів із тривожними розладами. Аби розставити усі крапки над «і», М. Martinez Mendoza та співавт. провели дослідження за участю пацієнтів із тривожними станами, до якого залучили 100 учасників віком від 17 до 70 років (середній вік – 41 рік), котрі не потребували інтенсивної психіатричної допомоги, приймали бензодіазепіни без належного ефекту або взагалі не приймали седативних препаратів. Пацієнти, в яких спостерігалися психіатричні синдроми чи котрі перебували на лікуванні у психіатра, були виключені з дослідження.

У всіх хворих спостерігалася виражена тривожність, незважаючи на той факт, що близько половини з них приймали бензодіазепіни протягом >1 міс до залучення до випробування. Пацієнти, які приймали бензодіазепіни протягом <1 міс, а також особи, в котрих спостерігався незначний або помірний ступінь тривого, були виключені з дослідження.

У всіх хворих вивчали анамнез, проводили загальний огляд і виконували відповідні аналізи для діагностики інших можливих патологій, які могли би впливати на рівень тривого. Кожному пацієнту систематично проводили оцінку тривого за шкалою Гамільтона, вимірювали артеріальний тиск (АТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС). Зазначені показники фіксували на початок дослідження та на 15-й і 30-й день лікування. Після залучення до випробування пацієнтів розподілили на 2 групи – А та В.

Група А – пацієнти, що не перебували на лікуванні анксіолітичними лікарськими засобами перед залученням до дослідження та мали інтенсивні чи тяжкі симптоми тривого. Цій групі впродовж 30 днів дослідження призначали Гамалате-В₆ по 6 таблеток/добу (по 2 таблетки 3 р/добу після прийому їжі).

Група В – хворі, які приймали бензодіазепіни протягом >1 міс перед залученням до випробування, проте в котрих продовжували спостерігатися виражені прояви тривожного стану. Протягом перших 15 днів дослідження пацієнти приймали зменшену вдвічі дозу бензодіазепіну та Гамалате-В₆ по 3 таблетки/добу (по 1 таблетці 3 р/добу після прийому їжі). Впродовж подальших 15 днів випробування застосування всіх бензодіазепінів припиняли, а дозу Гамалате-В₆

Таблиця. Динаміка інтенсивності тривоги в процесі лікування															
	Початок лікування					На 15-й день лікування					На 30-й день лікування				
	І	С	П	Н	В	І	С	П	Н	В	І	С	П	Н	В
Група А: 25 чоловіків 27 жінок	8	16	1	-	-	0	3	11	8	3	0	1	2	0	22
	16	11	0	-	-	2	7	13	5	0	0	6	4	2	15
52 пацієнти	24	27	1	-	-	2	10	24	13	3	-	7	6	2	37
Група В: 16 чоловіків 32 жінки	8	8	0	-	-	0	1	7	7	1	0	2	0	0	14
	17	13	2	-	-	1	5	11	8	7	1	3	2	3	23
48 пацієнтів	25	21	2	-	-	1	6	18	15	8	1	5	2	3	37
Примітки: І – інтенсивна тривога; С – сильна тривога; П – помірна тривога; Н – незначна тривога; В – відсутність тривожності.															

підвищували до 6 таблеток/добу (по 2 таблетки 3 р/добу після прийому їжі).

Тяжкість тривожності пацієнта визначали відповідно до суми балів, отриманих у тесті Гамільтона.

Розрізняли такі ступені тривожності:

- ✓ інтенсивна (від 46 до 56 балів);
- ✓ сильна (від 36 до 45 балів);
- ✓ помірна (від 26 до 35 балів);
- ✓ незначна (від 16 до 25 балів);
- ✓ відсутня (від 0 до 15 балів).

Клінічна відповідь на лікування оцінювалася за такими градаціями:

- ✓ відмінна (психічні та психосоматичні розлади зникли повністю);
- ✓ хороша (порушення практично зникли, але зберігаються незначні симптоми тривого);
- ✓ помірна (тривожність зменшилася, пацієнт помічає поліпшення, проте тривожність продовжує зберігатися);
- ✓ незначна (відбулося дуже незначне зменшення тяжкості тривоги, пацієнт помітив лише деяке поліпшення);
- ✓ нульова (відсутність змін у профілі тривожності пацієнта).

Лікування вважалось ефективним, якщо отримані результати відповідали критеріям «відмінна» та «хороша», а неефективним – «незначна» чи «нульова». Випадки помірної клінічної відповіді не розглядалися як доказ ефективності препарату, навіть якщо хворі стверджували про наявність певного поліпшення.

На початку дослідження загальна сума балів за шкалою Гамільтона всіх 100 учасників становила 4550 балів, після перших 15 днів випробування знизилася до 2729 балів і на 30-й день дослідження – до 1207 балів.

Динаміка зміни тривожності на тлі лікування Гамалате-В₆ відображена в таблиці.

Обговорення

Це випробування проведено за участю 100 пацієнтів із тяжким профілем тривожності. Крім визначення ефективності дії Гамалате-В₆ на профіль тривожності пацієнтів загалом, проводилася також оцінка його ефективності в пацієнтів, які попередньо застосовували бензодіазепіни. Одним із завдань дослідження було перевірити, чи сприятиме заміна бензодіазепінів на Гамалате-В₆ поліпшенню результатів лікування. З цією метою 100 пацієнтів розподілили на 2 групи: група А – для тих хворих, котрі не приймали бензодіазепіни; група В – для тих пацієнтів, які приймали бензодіазепіни. Ця група складається з практично однакової кількості чоловіків (25) та жінок (27).

Анксіолітичний ефект Гамалате-В₆ посилювався протягом усього періоду спостереження. Ефективність препарату після 30 днів лікування була майже вдвічі вищою, ніж упродовж перших 15 днів його прийому. Сумарний бал за тестом Гамільтона (4550 із самого початку дослідження) знизився до 60% (2729) протягом перших 15 днів і до 26% (1207) на 30-й день. Отже, поліпшення

склало 40% після 15 днів і 74% протягом 30 днів лікування Гамалате-В₆.

У пацієнтів групи А, які приймали повну дозу Гамалате-В₆ з початку дослідження, відсоток сумарного показника за тестом Гамільтона знизився до 65% на 15-й день і до 29% на 30-й день. Це відповідає поліпшенню на 71 і 35% відповідно, що свідчить про подвоєння ефективності протягом останніх 15 днів лікування.

З іншого боку, пацієнти у групі В також показали результати майже аналогічні тим, які були отримані у групі А (зниження до 55% після перших 15 днів і до 24% на 30-й день), незважаючи на те, що їм призначалася лише половина дози Гамалате-В₆ протягом перших 15 днів, оскільки впродовж цього періоду хворі продовжували отримувати бензодіазепіни.

З огляду на відмінні та хороші результати лікування, отримані на 30-й день, Гамалате-В₆ виявився ефективним у 79% випадків. Слід звернути увагу, що в половині пацієнтів (48) до залучення до випробування не спостерігалася жодних покращень на тлі прийому бензодіазепінів, незважаючи на те, що тривалість терапії лікарськими засобами цієї групи становила >1 міс. Зниження дози бензодіазепінів у половині пацієнтів групи В (з одночасним прийомом Гамалате-В₆ у половинній дозі) не спричинило посилення тривожності в жодного пацієнта.

У пацієнтів із нормальною ЧСС прийом Гамалате-В₆ не спричинив жодних змін, тоді як у хворих із тахікардією сприяв нормалізації ЧСС. Те саме стосувалося і показників АТ.

Значних побічних реакцій на тлі лікування Гамалате-В₆ не виявлено. Повідомлялося про 11 випадків легкої сонливості, яка минула самостійно протягом перших 3-5 днів, 2 випадки незначної млявості астенічного типу, що минули після перших 2 та 5 днів відповідно, а також 1 випадок незначної анорексії, котра зберігалася протягом усього дослідження. В жодного з пацієнтів не виникло необхідності коригувати дозу препарату.

Висновки

Гамалате-В₆ продемонстрував ефективність 79% при лікуванні пацієнтів з інтенсивним або тяжким профілем тривожності (за винятком осіб із психопатичними розладами). Також відмінні результати були отримані в хворих, котрі протягом >1 міс приймали бензодіазепіни без помітного ефекту. Заміна бензодіазепінів на Гамалате-В₆ не зумовила тимчасового посилення тривожності чи появи інших побічних ефектів. Отже, Гамалате-В₆ можна призначити замість бензодіазепінів або приймати в комбінації з ними. Препарат практично не спричиняє побічних реакцій, демонструє відмінну толерантність без необхідності корекції дози протягом курсу лікування.

За матеріалами статті: Martínez Mendoza M. Gamalate-B6 (G-B6) in the treatment of anxiety. Phronesis. 1992; 13: 33-38.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Гамалате® В₆

Допоможе відновити рівновагу

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

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

ГАМК
В6
ГАБОМ
МГГ

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

ferrer

М.М. Орос, д.м.н., професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії і психіатрії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Хронічна запальна демієлінізуювальна полінейропатія: нове в діагностиці та лікуванні

Хронічна запальна демієлінізуювальна полінейропатія (ХЗДП) – це захворювання периферичних нервів автоімунної природи, що характеризується розвитком симетричної слабкості проксимальних і дистальних м'язів, а також прогресуванням симптомів протягом ≥ 2 міс. За статистикою, захворюваність на ХЗДП становить 1/100 тис. на рік, поширеність – 1-9/100 тис., при цьому чоловіків ХЗДП уражає вдвічі частіше, ніж жінок. Причинами ХЗДП можуть бути генетичні фактори (проте хвороба не передається дітям) або автоімунна реакція на віруси чи бактерії. Як припускають дослідники, є ще багато інших невизначених причин.



М.М. Орос

На жаль, на сьогодні не існує певного тесту чи дослідження для визначення діагнозу цього захворювання. Саме тому зазвичай використовується комбінація ознак (критеріїв) для точної, ймовірної та можливої ХЗДП.

До обов'язкових ознак ХЗДП належать:

- прогресивні парези більш ніж однієї кінцівки;
- прогресування більш ніж 8 тиж (також може спостерігатися періодично флюктувальний перебіг);
- арефлексія чи зниження сухожильних рефлексів;
- симетрія (проте атипові форми можуть бути й асиметричними).

У 85% випадків перебіг ХЗДП є монофазним або надалі стабільно прогресувати. У 15-20% спостерігається рецидивний, повторюваний перебіг – частіше це трапляється в молодих дорослих пацієнтів.

Європейською асоціацією неврологів запропоновано критерії атипової та класичної ХЗДП.

Критерії атипової ХЗДП

- Дистальна ХЗДП:
 - ♦ переважно дистальна втрата чутливості та слабкості.
- Асиметрична ХЗДП:
 - ♦ втрата чутливості та слабкості у розподілі периферичних нервів із мультифокальним ураженням більш ніж однієї кінцівки (синдром Льюїса-Самнера);
 - ♦ вогнищеве ураження плечового чи попереково-крижового сплетення або одного чи більше периферичного нерва в одній верхній або нижній кінцівці, відсутні чи зменшені сухожильні рефлексі в пов'язаних кінцівках.
- Моторна (рухова) ХЗДП:
 - ♦ рухова активність без сенсорних симптомів або ознак.
- Сенсорна (чутлива) ХЗДП:
 - ♦ сенсорна активність без рухових симптомів або ознак.

Критерії класичної ХЗДП

- Клінічні:
 - хронічні прогресивні чи рецидивно-ремітувальні парези більш ніж однієї кінцівки;
 - прогресує > 2 міс;
 - симетричний, дистальний та/або проксимальний парез і сенсорний дефіцит усіх кінцівок;
 - арефлексія чи знижені сухожильні рефлексі;
 - можуть бути включені черепні нерви.
- Нейрофізіологія:
 - різні комбінації патологічних знахідок, які вказують на демієлінізацію в ≥ 2 рухових нервах.

Дослідження спинномозкової рідини:

- підвищений білок, лейкоцити $< 10/\text{мм}^3$.

До основних проявів ХЗДП належать рухові розлади (94%), парестезії (64%), больовий синдром (20%), розлади чутливості (86%), сенситивна атаксія (2-24%). Чисто моторний варіант ХЗДП трапляється приблизно в 10% осіб, при цьому більшість таких хворих становлять молоді люди (3-29 років). Чисто сенсорний варіант трапляється в майже 12% випадків ХЗДП (при цьому можлива наявність субклінічних ознак у рухових нервах).

До обов'язкових пунктів діагностики типової ХЗДП належать електродіagnostичні критерії (електроміографія), що визначають аномалії нервової провідності; вони розподіляються на визначені, ймовірні та можливі критерії.

- Визначені критерії (щонайменше одне з такого):
 - ♦ частковий блок рухової провідності: $\geq 50\%$ амплітуди проксимального негативного піку СМАР щодо дистального, якщо дистальний негативний пік СМАР $\geq 20\%$ LLN у двох нервах або в одному нерві + один

(або більше) інший демієлінізуювальний параметр в одному (чи більше) нерві;

- ♦ аномальна тимчасова дисперсія ($> 30\%$ тривалості між проксимальним і дистальним негативним піком СМАР) у двох (або більше) нервах.

- Ймовірні критерії:
 - ♦ $\geq 30\%$ амплітуди проксимального негативного піку СМАР щодо дистального, за винятком великогомілкового нерва, якщо дистальний негативний пік СМАР $\geq 20\%$ LLN у двох нервах або в одному нерві + один (або більше) демієлінізуювальний параметр в одному (чи більше) нерві.

- Можливі критерії:
 - ♦ як у визначених критеріях, але за ушкодження лише одного нерва.

Крім того, визначеними критеріями діагностики типової ХЗДП може вважатися щонайменше одне з такого:

- ♦ дистальна тривалість СМАР (інтервал між початком першого негативного та поверненням до вихідного рівня останнього негативного піку) збільшення $\geq$ одного нерва + $\geq$ одного демієлінізуювального параметра в одному (чи більше) нерві.

Що стосується інших показників, то важливу роль у діагностиці ХЗДП має дослідження ліквору. Слід мати на увазі, що ознаками ХЗДП є зміна рівня білка ліквору: він підвищений майже у 80% випадків. Факт про наявність білка ліквору сприяє діагностиці в разі сенсорної ХЗДП, коли електрофізіологія є негативною. Проте необхідно зважати й на інші критерії діагностики, як-от 2 міс від початку захворювання й симетричність ураження. Також варто враховувати, що білок ліквору може бути підвищений за тривалого цукрового діабету та в людей похилого віку.

При ХЗДП може бути помірний плеоцитоз, але ≤ 10 клітин/мл ліквору. Проте за гострого початку захворювання цей рівень може бути вищим.

Для встановлення чіткого діагнозу в деяких випадках необхідно проводити типування клітин, виявлених у лікворі. Найтиповішими клітинами для ХЗДП є НКТ-клітини (природні Т-кілери), що забезпечують автоімунну відповідь. Насамперед CD4 та CD8 – хелпери, котрі активують субпопуляції Т-клітин для впливу на мієлінову оболонку, що й зумовлює патогенез ХЗДП.

Також інформативним у діагностиці ХЗДП є ультразвукове дослідження; при цьому варто враховувати критерії для діагностики мультифокальної набуті демієлінізуювальної сенсорної та рухової нейропатії (MADSAM), які характеризуються тим, що мають пряму кореляцію з даними електроміографії. Для цього ультразвукове обстеження проводиться протягом багатьох відрізків нерва з обов'язковим вимірюванням площі його перетину. Слід пам'ятати, що вона може бути збільшена не на всій протяжності, а у двох місцях; це є характерною ознакою саме запальної демієлінізуювальної полінейропатії та відрізняє її від інших полінейропатій (особливо аксональних, за яких товщина нервового волокна не збільшується).

До подальших біомаркерів ХЗДП належать дані біопсії нерва та шкіри. Проте вони є малодіагностичними під час встановлення діагнозу ХЗДП і можуть бути використані для визначення альтернативних діагнозів у неоднозначних випадках. У яких же випадках слід виконувати біопсію нерва? Найчастіше вдаються до диференційної діагностики з вродженими прогресивними полінейропатіями (зокрема, хворобою Шарко-Марі-Тута – спадковою моторно-сенсорною нейропатією). Наприклад, існує дослідження, в якому проаналізовано дані біопсії 21 пацієнта з ХЗДП і 18 пацієнтів із хворобою Шарко-Марі-Тута. Проведення імуногістохімічного фарбування виявило наявність специфічних

ознак. У пацієнтів із ХЗДП знайдено макрофаги, Т-клітини. Присутність ≥ 3 макрофагів навколо однієї кровеносної судини визначалась як кластер.

Водночас найзручнішим і високоефективним методом дослідження тканин для діагностики ХЗДП є біопсія шкіри, що показує помітне зниження кількості нервових волокон у шкірі пацієнтів із ХЗДП.

Утім, поглиблений аналіз біомаркерів ХЗДП змушує вважати біопсію нерва індикатором альтернативної діагностики, позитивним діагностичним індикатором, а також показником реакції на лікування. Що стосується результату біопсії шкіри, то наразі він є недоведеним маркером перебігу ХЗДП.

Пізній початок демієлінізуювальної спадкової нейропатії часто супроводжується генетичними мутаціями. Крім того, він може бути зумовлений амілоїдозом (амілоїдна полінейропатія, що за перебігом дуже нагадує ХЗДП).

Захворювання, від яких слід диференціювати ХЗДП:

- ♦ діабетична полінейропатія;
- ♦ амілоїдна полінейропатія;
- ♦ фіброміалгія;
- ♦ мультифокальна мононейропатія;
- ♦ алкогольна нейропатія;
- ♦ ідіопатична сенсорна фокальна нейропатія;
- ♦ психогенна нейропатія тощо.

ХЗДП є своєрідним хамелеоном (особливо за атипового перебігу), тому часто спричиняє помилкові діагнози. Найчастіше її плутають із синдромом Гієна-Барре, хворобою рухових нервів, вогнищеву-компресійними нейропатіями (зазвичай ліктьовою чи медіальною компресією), хворобою Шарко-Марі-Тута 1 типу, ідіопатичною сенсорною нейропатією, сенсорною полірадикулопатією, діабетичною нейропатією тощо.

Початкове лікування ХЗДП полягає в призначенні кортикостероїдів (пульс-терапія дексаметазоном: 1 р/міс по 40 мг/добу 4 дні поспіль протягом 6 міс) і знеболювальних препаратів (за больової форми), що використовуються для купірування нейропатичного болю: наприклад, прегабалін, який також знімає відчуття пекучості й оніміння (старт терапії – по 75 мг 2 р/добу; згодом середня терапевтична доза становить по 150 мг 2 р/добу; мінімальний курс лікування – 5 тиж, середній – 3 міс). Також використовують нестероїдні протизапальні препарати. За відсутності відповіді на вищезазначене лікування та в разі гострих кризів доцільним є призначення плазмафезу.

До нових методів лікування ХЗДП належить терапія імуноглобуліном (внутрішньовенне введення імуноглобуліну по 2 г/кг протягом 2-5 днів, згодом – по 1 г/кг протягом 1-3 днів кожні 3 тиж). Що стосується пульс-терапії, то нині вона проводиться з використанням метилпреднізолону (500-1000 мг/добу протягом 3-5 днів), після чого призначається пероральний еквівалент преднізолону (1 мг/кг/добу), при цьому проводиться поступове повільне зниження до підтримувальної терапії. Водночас слід використовувати профілактичні засоби для купірування побічних ефектів. Необхідно мати на увазі, що дозування імуноглобуліну й інтервали дуже варіюються серед різних осіб, тому, щоби призначити відповідну дозу й оптимальний інтервал, лікування має бути персоналізованим. Проте на сьогодні, на жаль, іще немає обґрунтованих даних, які пояснювали б, як цього досягти. Крім того, невідомо, який рівень IgG є необхідним для отримання максимального ефекту.

Потрібно приділяти увагу й реабілітації пацієнтів із ХЗДП; вона може бути як немедикаментозною (лікувальна фізкультура, фізіотерапія, ортези, плавання), так і медикаментозною (антихолінестеразні препарати та ін.).

Когнітивні порушення в пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найпоширеніших причин смерті в усьому світі. Як відомо, ІХС не лише уражає серцевий м'яз, а є також фактором ризику зниження когнітивної функції (Singh-Manoux A. et al., 2008; Knopman D.S., 2012). Термін «кардіогенна деменція» існує з 1981 р., коли він уперше з'явився в статті редактора журналу The Lancet для характеристики стану пацієнтів, котрі після серцево-судинних захворювань страждали на погіршення когнітивних функцій (McCarthy S.T. et al., 1981).

У наш час серцево-судинні захворювання розглядаються як вагомий модифікований фактор ризику прискорення когнітивного старіння та розвитку деменції (Jefferson A.L. et al., 2015), отже, їхнє комплексне лікування є заходом профілактики порушень мислення. Продемонстровано, наприклад, що агресивний контроль артеріального тиску з підтримкою показників суворо в межах цільових значень дозволяє зменшити поширеність помірних когнітивних порушень (КП) (Williamson J.D. et al., 2019).

Роль васкулярних факторів у розвитку КП добре задокументовано, що відображається в терміні «когнітивні розлади судинного генезу» (Gorelick P.B. et al., 2012). Установлено, що навіть незначні зміни гемодинаміки є чинником ризику прискореної дегенерації мозку. Механізми такого впливу наведено на рисунку (Moore E.E., Jefferson A.L., 2021).

Субклінічне погіршення функції серця зумовлює погіршення загального мозкового кровообігу, яке, хоча і не є достатнім для спричинення істинної ішемії, може зумовити розлади доставки необхідних речовин та видалення продуктів життєдіяльності клітин мозку, тобто дисметаболізм нейронів. Своєю чергою, метаболічні розлади можуть зумовлювати синаптичну дисфункцію та накопичення тау-білків,

отже, спричиняти нейродегенерацію, яку можна підтвердити за допомогою нейровізуалізаційних досліджень. Додатковим несприятливим чинником є те, що в похилому віці зростає жорсткість артерій, унаслідок чого вони стають неспроможними компенсувати енергію пульсації крові (на відміну від еластичних артерій молодих осіб). Надмірна енергія, прикладена до стінки судини, спричиняє порушення гематоенцефалічного бар'єра, ініціює запальну відповідь та, ймовірно, перешкоджає кліренсу β -амілоїду, збільшуючи ймовірність розвитку хвороби Альцгеймера (Moore E.E., Jefferson A.L., 2021).

Хоча мозок складає лише 2% загальної маси тіла, у зв'язку з високими метаболічними потребами на його частку припадає $\approx 12\%$ серцевого викиду (Williams L.R., Leggett R.W., 1989). Саме тому мозок є вкрай чутливим до мінімальних змін перфузії. Безумовно, в здоровій людини авторегуляторні процеси забезпечують підтримку кровообігу в мозку на належному рівні, однак старіння та ураження малих судин головного мозку порушують ці процеси за рахунок церебральної вазоконстрикції, а також ендотеліальної дисфункції (Moore E.E., Jefferson A.L., 2021).

Крім судинних чинників, з ІХС і КП пов'язують хронічне запалення низької інтенсивності та окисний стрес. В умовах

тривалого впливу прозапальних цитокінів й активних форм кисню порушується гематоенцефалічний бар'єр, активуються клітини глії та з'являється дисфункція механізму самовідновлення нейронів, наслідками чого в т. ч. є порушення мислення і пам'яті (Xu C. et al., 2021).

Зв'язку ІХС та КП присвячені численні клінічні дослідження різного дизайну. Так, аналіз даних 1101 пацієнта з ІХС віком >65 років без анамнезу інсульту виявив, що незначні КП спостерігалися у 24%, помірні – у 22%, тяжкі – в 16% (Shaville R.M. et al., 2009). У зрізовому дослідженні Т.Н. Ottens і співавт. (2017) пацієнтам з ІХС після реваскуляризації були притаманні гірша когнітивна функція та більший об'єм спинномозкової рідини (що є незалежним фактором ризику КП), ніж групі контролю. Інше дослідження підтвердило зв'язок ІХС із КП, виявленими за допомогою магнітно-резонансної томографії (Zheng L. et al., 2012).

Метааналіз X. Liang і співавт. (2021) продемонстрував прямий зв'язок між ІХС та КП (відношення ризиків (BP) 1,27, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,18–1,36; $p < 0,001$), в т. ч. прямий зв'язок між інфарктом міокарда й КП (BP 1,49, 95% ДІ 1,20–1,84; $p < 0,001$). Аналіз окремих підгруп пацієнтів з'ясував, що КП у цьому випадку мають переважно судинний характер.

J. Burkauskas і співавт. (2018) провели метааналіз 32 публікацій, присвячених розвитку когнітивної дисфункції у пацієнтів з ІХС. З'ясувалося, що предикторами та факторами ризику КП у пацієнтів з ІХС є, зокрема, АРОЕ4-генотип, наявність цукрового діабету, низька фракція викиду лівого шлуночка ($<40\%$). Натомість певне профілактичне значення мали антиромбоцитарна терапія, проведення аортального шунтування на працюючому серці без маніпуляцій на висхідній аорті, фізичні навантаження.

Встановлено, що КП асоціюються з деменцією, зниженням якості життя, вищими показниками смертності, а також розвитком залежності від сторонніх осіб у повсякденному житті (Fried L.P. et al., 1998; Freiheit E.A. et al., 2010; Satizabal C.

et al., 2016; Duijndam S. et al., 2017), що обумовлює важливість їхньої своєчасної профілактики й оптимального лікування.

Для лікування та профілактики КП на тлі ІХС доцільно розглянути застосування нутрицевтиків, наприклад, дієтичної добавки Віноксин Форте (компанія «Асіно», Швейцарія). Віноксин Форте містить сухий екстракт трави барвінку малого (*Vinca minor*), сухий екстракт стебел із квітками омели білої (*Viscum Album L.*) та сухий екстракт листя гінкго білоба. Дія цієї біодобавки на систему кровообігу є комплексною, обумовленою сукупним ефектом комбінації натуральних екстрактів барвінку, омели та гінкго білоба. Біологічно активні речовини рослин, що входять до складу Віноксину Форте, сприяють підтримці нормального серцевого, мозкового та периферичного кровообігу; стабілізації артеріального тиску; підтримці оптимальної в'язкості крові, що надає можливість належного забезпечення киснем і метаболізму в тканинах головного мозку, серця, кінцівок та внутрішніх органів.

Барвінок малий – відомий прокогнітивний агент, який містить >50 монотерпенових індолічних алкалоїдів, здатних протидіяти патогенезу хвороби Альцгеймера, зокрема, вінкамін. Останній покращує кровообіг у мозку за рахунок потужної вазодилатації, сприяє підтримці гомеостазу нейронів (Vrabec R. et al., 2022; Stander E.A. et al., 2020), за рахунок чого забезпечує покращення пам'яті та концентрації (Ogunrin A.O., 2014). Другий складник Віноксину форте (екстракт омели білої) має спектр сприятливих властивостей, з яких особливу увагу в контексті КП привертають вазодилатувальні властивості. Окрім того, описані антиоксидантні, антиепілептичні, седативні, анксиолітичні та антидепресантні властивості омели. Застосування екстракту омели білої підвищує уміст у крові нейротрофічного фактора мозкового походження, який покращує якість синаптичної нейротрансмісії та бере участь у процесах пам'яті (Szurpnicka A. et al., 2020). Своєю чергою, флавоноїди гінкго білоба сприяють посиленню функції пам'яті та концентрації, запобігають запамороченню. Екстракт гінкго є засобом, доказова база якого в лікуванні та профілактиці КП є надзвичайно масштабною. Метааналіз H. Liu та співавт. (2020) виявив, що тривале застосування цього екстракту здатне покращувати когнітивну функцію навіть в осіб із деменцією та хворобою Альцгеймера.

ПОКРАЩЕННЯ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ¹

ПОКРАЩЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ УВАГИ, ПАМ'ЯТІ ТА МИСЛЕННЯ¹

СТАБІЛІЗАЦІЯ ТИСКУ ТА ЗМЕНШЕННЯ ГОЛОВНОГО БОЛЮ^{1,2}

ВІНОКСИН® ФОРТЕ

ПОТРІЙНА СИЛА ДІЇ В ПОКРАЩЕННІ КРОВООБІГУ МОЗКУ

UA-VINF-PIM-092019-002

1. Фітотерапія в кардіології: навч. посібник / Ю. І. Корнієвський, О. В. Крайдащенко, М. П. Красько, Н. Ю. Богуславська, В. Г. Корнієвська. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2017. — 470 с.

2. Результаты многоцентрового исследования побочных эффектов комбинированного препарата Цевфавора®. Новости медицины и фармации. 2019. N 388 — с. 21–24.

acino

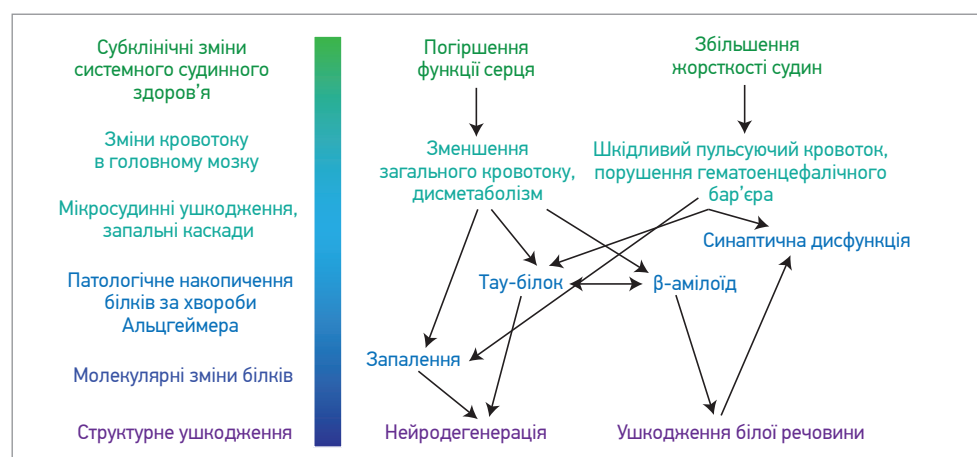


Рис. Механізми КП унаслідок ураження серцево-судинної системи

Отже, можна зауважити, що ІХС – судинне захворювання з позасерцевими несприятливими наслідками, в т. ч. із КП. Прогресування КП зумовлює суттєве погіршення якості життя пацієнта та виникнення залежності від сторонніх осіб, тому необхідно запобігати їхньому розвитку на ранніх етапах. З цією метою доцільним є застосування дієтичної добавки Віноксин Форте, яка містить комбінацію трьох рослинних екстрактів із вазодилатувальними та нейропротекторними властивостями.

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-VINF-PUB-092022-045

ПРЕСРЕЛІЗ

Медичні команди «Діємо для здоров'я»:
як мобільна медицина підтримує здоров'я українців під час війни

29 вересня, м. Київ. Упродовж червня-вересня 2022 року понад 6 тисяч місцевих мешканців і внутрішньо переміщених осіб (ВПО) з Дніпропетровської, Полтавської, Львівської, Рівненської областей отримали медичну та психологічну допомогу від мобільних медичних команд україно-швейцарського проєкту «Діємо для здоров'я», котрий реалізується за фінансової підтримки Швейцарської агенції розвитку та співробітництва.

29 вересня в Українському кризовому медіацентрі відбулася пресконференція «Мобільна медична допомога як відповідь на виклики війни. Досвід роботи мобільних медичних команд «Діємо для здоров'я». У рамках заходу команда проєкту поділилася результатами роботи мобільних медичних команд і разом із представниками МОЗ України та департаментів охорони здоров'я Дніпропетровської, Полтавської, Львівської, Рівненської областей обговорила необхідність запровадження досвіду й інструментів мобільної медичної допомоги на рівні держави та регіонів.

Потреба в такій допомозі виникла з початком повномасштабної війни, коли пацієнти залишилися без доступу до життєво необхідних ліків та медичної допомоги. Дослідження, яке у квітні провів проєкт «Діємо для здоров'я» серед людей з неінфекційними захворюваннями (НІЗ) у 5 областях України, свідчило, що серед тих, хто приймає ліки від хронічних захворювань, лише 39% змогли купити або отримати всі потрібні медикаменти. 73% опитаних зазначали про погіршення стану свого психічного здоров'я порівняно з довоєнним періодом.

Мобільні команди «Діємо для здоров'я» допомагали вчасно виявляти, безперервно та якісно лікувати уразливі групи населення, серед яких маломобільні люди і внутрішньо переміщені особи з НІЗ (серцево-судинні, легеневі й онкологічні захворювання, а також цукровий діабет).

«На жаль, маємо констатувати факт, що через запізнє звертання пацієнтів по медичну допомогу ми не можемо вчасно діагностувати НІЗ на ранніх етапах розвитку. І пацієнти потрапляють до лікарень вже тоді, коли сталася фатальна подія, наприклад інфаркт або інсульт. Під час війни люди тим паче не звертаються задля профілактичного огляду, а терплять до останнього, тому важливим завданням лікарів є не лише лікування, а й інформування про способи профілактики неінфекційних захворювань», – відзначила **Олександра Машкевич, керівниця директорату медичних послуг МОЗ України**.

Перші результати проєкту показали гостру потребу людей з НІЗ у медичній допомозі, зокрема в діагностичних процедурах.

«За останніми даними, 40% пацієнтів, яким ми надали медичну допомогу, мали артеріальну гіпертензію, 38% – серцево-судинні захворювання, а 12% – цукровий діабет 2 типу. 75% людей, які приходили до лікарів, – жінки, >70% – це люди віком від 50 років. Для збору цих даних команда проєкту розробила спеціальний застосунок, який працює навіть без доступу до Інтернету, що спрощує внесення даних та відстежування інформації щодо роботи мобільних команд. Це дуже зручна, проста, але ефективна технологія, яку можуть використовувати мобільні команди інших організацій, і ми вже маємо запити від інших проєктів щодо поширення цього інструменту», – зазначає **Владислав Збанацький, координатор з роботи з первинною ланкою медичної допомоги україно-швейцарського проєкту «Діємо для здоров'я»**.

За словами **Олександри Машкевич**, через повномасштабну війну видатки на Програму медичних гарантій у 2023 році зменшаться майже на 13-15 млрд грн. У зв'язку з цим підтримка міжнародних партнерів, зокрема україно-швейцарського проєкту «Діємо для здоров'я», зараз надзвичайно важлива.

«Наразі гостро стоїть питання забезпечення медичною допомогою людей на деокупованих та прифронтових територіях. Чимало медичних закладів частково або повністю зруйновано, більшість медичного персоналу звідти виїхала. Крім того, навантаження на первинну ланку зросло внаслідок вимушено переміщених осіб, а також браку медиків на місцях. Держава буде вдячна тим проєктам та органам місцевої влади, які допоможуть сформувати і запустити мультидисциплінарні команди на місцях», – додає **Олександра Машкевич**.

«У Рівненській області є чимало сіл, які віддалені від основних центрів надання медичних послуг. Люди просто не можуть доїхати до найближчих аптек чи лікарень через відсутність транспорту. Завдяки роботі мобільних команд ми змогли оцінити реальний маршрут і потреби пацієнтів та зараз активно працюємо над тим, щоб забезпечити послугами медичної допомоги кожного», – зауважує **Олена Гандзюк, заступниця директора департаменту цивільного захисту та охорони здоров'я Рівненської обласної державної адміністрації**.

Такого успіху не вдалося б досягти без співпраці з регіональними департаментами охорони здоров'я, які визначали потреби конкретної громади і скеровували туди мобільні медичні команди.

Загалом мобільні медичні команди «Діємо для здоров'я» працювали у 4 цільових областях проєкту: Дніпропетровській, Полтавській, Львівській, Рівненській.

До складу команди входять сімейний лікар, медсестра та психолог. Вони комплексно надають основний спектр послуг первинної медико-санітарної допомоги, а саме:

- ✓ проведення діагностики (ЕКГ, тестування рівня глюкози та холестерину в крові, вимірювання тиску);
- ✓ консультування і призначення потрібного лікування;
- ✓ безоплатне надання лікарських препаратів на тривалий період;
- ✓ перенаправлення до вузьких спеціалістів;
- ✓ надання психологічної допомоги.

Мета проєкту:

покращення доступу населення до послуг
первинної медико санітарної допомоги
з фокусом на НІЗ шляхом:



♦ організації роботи в громадах
виїзної мобільної команди медиків



♦ безоплатного доступу пацієнтів до
медикаментів для лікування поширених НІЗ

Основні результати роботи Мобільних команд
за період з 24.06.2022 по 28.09.2022

Загальна кількість наданих послуг – 7959, з них:

- ♦ ВПО – 914
- ♦ на дому (маломобільним групам населення) – 337

Кількість унікальних отримувачів послуг – 6222

Кількість послуг у сфері психічного здоров'я – 2523, в тому числі:

- ♦ індивідуальних – 2391
- ♦ групових – 116
- ♦ сімейних – 17

Діагностичні послуги:

- ♦ ЕКГ – 5410
- ♦ дослідження для визначення вмісту глюкози – 4922
- ♦ дослідження для визначення вмісту холестерину – 4151

Профіль основних виявлених захворювань

Артеріальна гіпертензія	3590	57%
Серцево-судинні захворювання	2802	45%
Цукровий діабет 2 типу	870	14%
Інші неінфекційні захворювання	935	15%
Захворювання опорно-рухового апарату	662	11%
Захворювання легень	291	5%



Війна продемонструвала, наскільки послуги першої психологічної допомоги стали затребуваними. За словами **Олександри Машкевич**, зараз триває робота над інтеграцією послуг психологічної допомоги на рівні первинної ланки.

Про україно-швейцарський проєкт
«Діємо для здоров'я»

Україно-швейцарський проєкт «Діємо для здоров'я» («Скорочення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні») має на меті зменшити тягар хвороб та запобігти передчасній смертності від НІЗ; реалізується за підтримки Швейцарії, що надається через Швейцарську агенцію розвитку та співробітництва (SDC). Проєкт запроваджується на національному, регіональному (у Львівській, Дніпропетровській, Полтавській, Рівненській, Херсонській областях) та територіальному рівнях (робота з громадами). Більше інформації про проєкт можна знайти на сайті та на Фейсбук-сторінці.

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

Посттравматичний стресовий розлад в умовах воєнного стану: місце та можливості фізіотерапії

Україна продовжує боронити свою незалежність у війні з росією. Наші військові борються в умовах тривалої та непередбачуваної загрози власному життю й життю побратимів, а наше цивільне населення страждає від щоденних новин про безглузді та безпричинні вбивства й катування на окупованих територіях, потрапляє під ракетні та снарядні обстріли, виживає під ворожим пресингом в окупаційних умовах. Це негативно впливає на психоемоційний стан людей, тому тепер не тільки психіатри, а й представники інших медичних спеціалізацій і навіть не медики можуть зіткнутися з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР).



О.М. Радченко

ПТСР: дефініція, клінічні прояви, патогенез

Згідно із сучасним визначенням, ПТСР є розладом психічного здоров'я, котрий розвивається після пережитої або побаченої травматичної події чи безпосередньої травми, що загрожувала життю або гідності людини, ознаки якого зберігаються більш як місяць після травми (Sherin J. et al., 2011). ПТСР (англ.: combat stress reaction, син.: бойова психічна травма, бойова стрес-реакція) є одним із найтяжчих для діагностики розладів, оскільки на відміну від інших психосоматичних реакцій і хвороб не визначений стабільним поєднанням симптомів або синдромів. Цей стан може з'явитися не лише у військових, які беруть участь у бойових діях, а також у цивільних осіб, котрі стали свідками смертей, руйнувань, поранень, катувань або перебували в зоні бойових дій, полоні, оточенні чи в небезпеці, стали жертвами поранень, фізичного, психічного чи сексуального насильства тощо (МОЗ України, 2019; Sherin J. et al., 2011). Також на ПТСР часто страждають особи, які втратили під час війни своїх рідних, друзів, перебували під обстрілами й бомбардуванням, вимушені були стріляти та вбивати ворога, непокоїтися через рідних і друзів, що були в небезпеці (МОЗ України, 2019). До чинників ризику виникнення ПТСР належать жіноча стать, наявність психологічних травм у дитинстві чи психічного захворювання в анамнезі, тривале переживання та надмірний стрес під час травматичної події чи бойової травми, відсутність психологічної підтримки після пережитого, неконтрольоване вживання алкоголю чи психоактивних речовин.

Отже, ПТСР є дуже частим розладом психічного здоров'я людини під час воєнного часу, що може траплятися практично в кожній безпосередньо чи опосередковано втягнутій до війни особі, який триває понад 4 тиж і має певні передумови в спадковості, родинному й індивідуальному анамнезі.

Клінічна картина ПТСР

Клінічна картина ПТСР укр. різноманітна, що суттєво утруднює діагностику. Існують дані про те, що

в комбатантів, які брали участь у війні, виникають специфічні психічні порушення, що проявляються підвищеною агресивністю, конфліктністю, інколи неадекватним застосуванням зброї чи фізичної сили проти колег/друзів/родини/цивільних, порушенням службової та виконавчої дисципліни, а також надмірним споживанням алкоголю та протиправними діями. Ці явища набувають найбільшої вираженості відтерміновано – через кілька тижнів, місяців і навіть років після перебування в ситуації травматичного стресу. Дуже часто ПТСР клінічно проявляється постійними думками про травматичні події, які виникають мимоволі, сняться або з'являються, мов спалахи. Особи з ПТСР постійно почуваються в небезпеці, переймаються думками щодо власної безпеки, постійно чи тривало перебувають у «бойовій готовності», стають гіперзбудженими, здатними дратуватися навіть без приводу та миттю спалахувати емоціями. Періодично пацієнти з ПТСР відзначають панічні атаки із сильним відчуттям страху та низкою вегетативних проявів: артеріальною гіпертензією, тахікардією, тахіпное, болем у серці, нудотою, блюванням, діареєю та судомою. За умови тривалого існування в стані ПТСР пацієнти відчувають негаразди в буденному житті (на роботі, в родині, в суспільстві), що можуть штучно зменшувати через алкоголь, сигарети чи навіть наркотики. Пацієнти з ПТСР відчувають постійну недовіру, переконані в небезпечності та ворожості навколишнього світу, мають несподівані напади люті й агресії, відчувають провинку за те, що вижили, що не вжили всіх можливих заходів, що не врятували, що не втекли, тощо, що зумовлює погіршення соматичного здоров'я (поява чи прогресування ішемічної хвороби серця із серцевими нападами, інфарктом міокарда, артеріальна гіпертензія, загрозливі аритмії, посилене тромбоутворення й інсульт) та психічного здоров'я (депресія, тривога, імпульсивна поведінка, алкоголізм, токсикоманія, суїцидальні думки тощо). За даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, серед осіб із ПТСР укр. поширені артеріальна гіпертензія, стенокардія, аритмії, стресові виразки шлунка, ерозивний

гастрит, цукровий діабет (Урядовий портал, 2022).

Клініка ПТСР укр. різноманітна, передбачає численні розлади психіки та соматичні прояви, може бути відтермінована в часі, що суттєво утруднює діагностику.

Патогенетичні механізми розвитку ПТСР

Патогенетичні механізми розвитку ПТСР надзвичайно складні й дотепер остаточно не встановлені. Виокремлюють низку чинників (нейроендокринні, нейрохімічні, нейроанатомічні), які зумовлюють типові реакції організму на психологічний стрес або травматичну подію (Sherin J. et al., 2011). Серед них провідного значення надають нейрохімічному впливу специфічної γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) (Schrader C. et al., 2021), яка є гальмівним фізіологічним нейромедіатором центральної нервової системи, що підтримує баланс між процесами збудження та гальмування (Shinjo N. et al., 2020). Доведено, що перебіг ПТСР асоційований зі значним зниженням рівня ГАМК як у крові, так і в окремих ділянках мозку: за даними протонно-магнітно-резонансної спектроскопії, в осіб із ПТСР знижується вміст ГАМК у префронтально-лімбічних ділянках мозку, залучених до регуляції процесів збудження та гальмування (Rosso I. et al., 2022). Такі низькі рівні ГАМК зафіксовано в пацієнтів із панічними та соціально-тривожними розладами воєнного генезу (Meyerhoff D. et al., 2014). Науковці вважають, що саме зниження мозкового вмісту ГАМК зумовлює розвиток різних психопатологічних реакцій (Rosso I. et al., 2022), первинного безсоння та ПТСР зокрема (Meyerhoff D. et al., 2014).

Зниження сироваткового рівня ГАМК за умови ПТСР зафіксовано в декількох дослідженнях. В одному з них оцінювали рівень ГАМК у ветеранів війни з ПТСР, порівнюючи його з таким у ветеранів, які зазнали травми, але не мали клінічних ознак ПТСР, і в представників групи контролю, котрі не мали ані травм, ані ПТСР (Sheth C. et al., 2019). За даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії було встановлено істотне ($p=0,02$) зниження вмісту

ГАМК у передній частині поясної звивини головного мозку у ветеранів як із ПТСР, так і без нього, на відміну від контрольної групи. Ба більше, низький вміст ГАМК у пацієнтів із ПТСР асоціювався з порушенням сну (на відміну від хворих без ПТСР і контрольної групи). Отримані дані вчені пояснили порушенням циклу ГАМК – глутамат в осіб із ПТСР, що спричиняє виражений дисбаланс збудливо-гальмівної системи та призводить до порушення сну (Sheth C. et al., 2019).

Тривале моніторування сироваткового рівня ГАМК в осіб, які потрапили в дорожньо-транспортну пригоду (ДТП), дало змогу констатувати важливий факт. Середні вмісти ГАМК і через 6 тиж, і через 1 рік після ДТП були істотно нижчими в пацієнтів, які відповідали всім або майже всім діагностичним критеріям ПТСР, порівняно з особами, котрі не мали ознак ПТСР (Vaiva G. et al., 2006). А зростання рівня ГАМК через 6 тиж після ДТП $>0,20$ ммоль/мл асоціювалося зі зникненням ознак ПТСР через рік спостереження в 75% хворих, які відразу після ДТП мали симптоми ПТСР. І навпаки, низький рівень ГАМК через 6 тиж ($<0,20$ ммоль/мл) супроводжувався збереженням ознак ПТСР через 1 рік у 80% пацієнтів, у більшості з яких він проявлявся ознаками великого депресивного розладу. Тому вміст ГАМК у плазмі крові $>0,20$ ммоль/мл є маркером відновлення стану центральної нервової системи після перенесеної травми (Vaiva G. et al., 2006), а сама ГАМК стала ключовою мішенню фармакотерапії ПТСР, тривоги та розладів сну.

Стратегія й тактика лікування ПТСР

Стратегія й тактика лікування ПТСР продовжують удосконалюватися. В Україні діє Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Реакція на тяжкий стрес і розлади адаптації. ПТСР», затверджений наказом МОЗ України від 23.02.2016 № 121, котрий відповідає сучасним міжнародним настановам.

Насамперед увагу привертають немедикаментозні методи корекції, котрі включають комплексну психологічну діагностику та лікування за участю лікаря-психіатра, психотерапевта, клінічного психолога,

військового психолога-консультанта, соціального працівника та середнього медичного персоналу, який пройшов спеціальну підготовку з психологічної діагностики, корекції та соціально-трудової реабілітації. Тільки за участі навченого медичного персоналу стає доцільною постійна моральна підтримка близьких і родини, що дає змогу набутися впевненості у власних силах, позбутися багатьох комплексів, пов'язаних з отриманими пораненнями чи психічними/фізичними/сексуальними травмами, не почуватися відірваними від життя. Обов'язковими моментами немедикаментозної корекції є правильний режим дня, достатнє адекватне фізичне навантаження (бажано під контролем спеціалістів), рухливі види спорту й організація відпочинку (табл.).

Медикаментозне лікування призна-чається лікарем і має на меті зменшити клінічні прояви ПТСР. Варто звернути увагу на пункт щодо недоцільності ви-користання фармакологічних препаратів одразу на перших етапах, особливо без-посередньо після травми чи травматичної події, оскільки на формування ПТСР по-трібно близько 4 тиж. Саме на етапі почат-кового формування патологічних симп-томокомплексів можна використовувати фітотерапевтичні засоби.

Таблиця. Обов'язкові немедикаментозні заходи лікування ПТСР відповідно до наказу МОЗ України від 23.02.2016 № 121

1. Провести консультування пацієнта з роз'ясненням у доступній формі особливостей розвитку, клінічних симптомів і лікування ПТСР.
2. Надати інформацію щодо потенційно несприятливого впливу алкоголю й інших психоактивних речовин на перебіг ПТСР.
3. Надати позитивну інформацію щодо перспектив відновлення здоров'я, необхідних термінів.
4. Надати інформацію щодо необхідності дотримання лікарських рекомендацій.
5. Надати рекомендації щодо потреби дотримання вимог здорового способу життя, проведення заходів психологічної та соціальної реабілітації.
6. Надати інформацію щодо можливості отримання спеціалізованої медичної допомоги.
7. Запропонувати пацієнту використання психологічних технік управління стресом (релаксація, дихальні вправи тощо).
8. Надати рекомендації щодо немедикаментозного та медикаментозного лікування пацієнтам із ПТСР, які відчувають клінічно значущі симптоми: хронічний біль, безсоння, тривогу.
9. Відповісти на запитання пацієнта.
10. Забезпечити моніторинг ефективності лікування, призначеного спеціалістом закладу охорони здоров'я, який надає вторинну медичну допомогу.
11. Проводити моніторинг і лікування пацієнтів, які відмовилися від консультації спеціаліста психіатричного профілю.
12. За можливості залучати членів сім'ї пацієнта до обговорення та планування лікування. Від самого початку лікування потрібно зосередити увагу пацієнта на необхідності професійної, сімейної та соціальної реабілітації; інформувати пацієнта про потенційні переваги психосоціальної реабілітації й давати практичні поради про те, як отримати доступ до відповідної інформації та послуг; сприяти духовній і соціальній підтримці.
13. Озайомити пацієнта з інформаційним листком «Посттравматичний стресовий розлад».

Фітотерапія ПТСР

Дані доказової медицини констатують ефективність пасифлори, валеріани, меліси для лікування тривожних розладів, депресії, безсоння (Khan A. et al., 2022), навіть на тлі COVID-19 (Nawrot J. et al., 2022). Таку анкіолітичну активність пояснюють здатністю цих рослин нормалізувати рівень ГАМК. Огляд результатів досліджень *in vitro* довів наявність ГАМК-модулювальної активності в пасифлори, валеріани, меліси, а також підтвердженого клінічно анкіолітичного ефекту (Savage K.

et al., 2018). Ба більше, анксиолітична дія цих рослин виявилася зіставною з такою сучасних фармацевтичних засобів за кращого профілю безпеки та переносимості (Savage K. et al., 2018).

Валеріана (*Valeriana officinalis*) – висока лугова рослина з численними білими квітками, зібраними у велике суцвіття; застосовується в медицині протягом багатьох століть, адже ще стародавні греки та римляни використовували її для лікування тривоги, безсоння й називали рослиною здоров'я. Активними компонентами валеріани є іридоїди, відомі також як валепотріати (вальтрат, ізовальтрат, дидровальтрат, ацевальтрат), есенціальні ефірні олії, в тому числі монотерпени (борнеол, борнілацетат), сесквітерпени (валеренал, валеренова кислота) та карбонові сполуки (валеріанова, ізовалеріанова кислоти), лігнани, флавоноїди, а також незначна кількість ГАМК (Shinjo N. et al., 2020).

Валеріана (а точніше її похідні – валеренова кислота та валеренол) здатна модулювати ГАМК-рецептори, що зумовлює посилення відповіді на ГАМК і забезпечує анксиолітичний ефект (Shinjoyo N. et al., 2020). Валеріана здатна також впливати на серотонінові рецептори (5-HT_{2A}), тому як їхній частковий агоніст регулює сон і настрій, зменшує вираженість тривоги та депресії (Shinjoyo N. et al., 2020). Анксиолітична дія валеріани доведена в сучасному метааналізі (2020) за участю 60 досліджень (n=6894). Встановлено здатність валеріани покращувати якість нічного сну (10 випробувань; n=1065) і зменшувати тривогу (8 досліджень; n=535). Дослідники підкреслили сприятливий профіль безпеки валеріани та відсутність значних побічних явищ у пацієнтів віком від 7 до 80 років, але відзначили значущість використання якісного трав'яного матеріалу – цілих коренів і кореневищ рослини (Shinjoyo N. et al., 2020).

Меліса (*Melissa officinalis*) використовується в медицині завдяки здатності чинити заспокійливий ефект і поліпшувати пам'ять. Меліса містить фітонциди (нерал, гераніал, цитронелол), фенолові кислоти (розмаринова кислота), флавоноїди (лютеолін), тритерпеноїди тощо (Zam W. et al., 2022). Завдяки цим активним речовинам меліси притаманні не лише анксіолітичні й антидепресивні властивості, а й деякі додаткові ефекти (антиоксидантний, противірусний, гіпоглікемічний, гіполіпідемічний, протипухлинний, антиноцицептивний, протизапальний, протиепілептичний, спазмолітичний і протимікробний) (Zam W. et al., 2022).

Нещодавно опубліковано результати систематичного огляду, в якому проаналізовано дані рандомізованих клінічних досліджень, у котрих хворим, які мали гострі/хронічні ознаки депресії та тривоги, призначали мелісу (Ghazizadeh J. et al., 2021). Застосування меліси було асоційовано з істотним зменшенням вираженості тривоги (стандартна середня різниця (ССР) -0,98; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -1,63 до -0,33; $p=0,003$), депресії (ССР -0,47; 95% ДІ від -0,73 до -0,21; $p=0,0005$) порівняно з плацебо та не супроводжувалося розвитком побічних ефектів (Ghazizadeh J. et al., 2021).

Пасифлора (*Passiflora incarnata*) – багаторічна ліана, яка може досягати 10 м,

має дуже красиві квіти та їстівні плоди яйцеподібної форми. Основними активними речовинами пасифлори є алкалоїди, фенольні сполуки, флавоноїди (апігенін, лютеолін, кверцетин і кемпферол), флавоноїдні глікозиди (вітексин, ізовітексин, ориєнтин, ізоорієнтин) і ціаногенні глікозиди, а плоди пасифлори збагачені вітамінами А, С, В₁, В₂, кальцієм, фосфором і залізом. Інший представник роду *Passiflora* – пасифлора їстівна – відома в усьому світі як **маракуя**, також має седативні та протистресові властивості, покращує сон. Проте найвищу анксиолітичну активність серед представників цього роду має *Passiflora incarnata* (Janda K. et al., 2020). Таку властивість рослини пояснюють наявністю особливого флавоноїду – хизину, який забезпечує анксиолітичну й антидепресивну дію завдяки активації кількох систем нейротрансмісії, в тому числі серотонінергічної та ГАМК-ергічної систем, залучення нейротрофічних факторів (фактор росту нервової тканини, нейротрофічний фактор головного мозку) (Rodríguez-Landa J. et al., 2022).

Пасифлору застосовують для зменшення тривожності, депресії, невралгій, що підтверджено в систематичному огляді 9 клінічних досліджень (Janda K. et al., 2020). Доведено, що прийом пасифлори сприяє зниженню рівня тривоги, причому заспокійливий ефект був менш вираженим у разі легких проявів і набував більшої вираженості за наявності помірних ознак (Janda K. et al., 2020). Клініцисти не спостерігали жодних

побічних ефектів під час застосування пасифлори, в тому числі втрати пам'яті чи зниження психометричних показників.

Квайт заспокійливий

Відомо, що терапевтичні властивості однієї рослини, котра має анксиолітичні властивості, можна оптимізувати завдяки поєднанню її з іншими рослинами аналогічної дії (Shinjo N. et al., 2020). Цей принцип покладено в основу створення комплексних фітопрепаратів, представником яких є фітопрепарат Квайт® заспокійливий.

Сучасний фітопрепарат *Квайт® заспокійливий* є комбінацією сухих екстрактів кореневищ валеріани, листя меліси та трави пасифлори, поєднання котрих чинить стійкий заспокійливий ефект у разі неспокою, тривоги, стресу, безсоння. Наявність у кожній складовій препарату метаболітів, здатних підвищувати вміст ГАМК, що має анксіолітичну дію, дає змогу патогенетично обґрунтовано застосовувати *Квайт® заспокійливий* для профілактики та лікування ПТСР на початкових стадіях із легкою вираженістю. *Квайт® заспокійливий* може застосовуватися для лікування дітей віком від 12 років і дорослих; звичайна доза препарату для корекції тривожних станів становить 2 таблетки 3 р/добу, а з метою подолання безсоння – 2 таблетки за 30-60 хв до сну.

Список літератури знаходиться в редакції.





КВАЙТ[®] ЗАСПОКОЮЄ І НА ДУШІ СТАЄ ЛЕГШЕ!





КВАЙТ[®]
ЗАСПОКІЙЛИВИЙ
Quiet sedative

20 таблеток, вкриття павовою оболонкою



КВАЙТ[®]
ЗАСПОКІЙЛИВИЙ
Quiet sedative

10 таблеток, вкриття павовою оболонкою



1 ТАБЛЕТКА МІСТИТЬ:

- екстракт кореневища валеріани (*Valeriana officinalis* L.) - 125 мг;
- екстракт листя меліси (*Melissa officinalis* L.) - 112,5 мг;
- екстракт трави пасифлори (*Passiflora incarnata* L.) - 80 мг

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ ВІКОМ ВІД 12 РОКІВ*

 Для лікування станів занепокоєння приймати по 2 таблетки до 3 разів на день.

 Для лікування безсоння 2 таблетки за півгодини – годину до сну. За потреби можна додатково приймати 2 таблетки раніше, протягом вечора.

* - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КВАЙТ[®] ЗАСПОКІЙЛИВИЙ
 Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розуміння у спеціалізованих виданнях, призначений для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.Л. № UA/17603/01/01, наказ МОЗ України від «21» серпня 2019 р. Виробник: АТ «Фармак», 04090, м. Київ, вул. Кирпосівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/web-site: www.farmak.ua. УКРПРОМО/05/2021/КВА/ДМ/001

Тривожний розлад у практиці сімейного лікаря: як розпізнати та безпечно подолати?

Науково-практична конференція «До Дня медичного працівника (19.06.2022). International-Conference on Advances in Health and Medical Science 2022 (Міжнародна конференція ICANMS 2022 з досягнень у галузі охорони здоров'я та медичних наук)», яка відбулася 30.06.2022-1.07.2022 в Києві, об'єднала провідних науковців і лікарів-практиків різних спеціальностей задля вирішення актуальних питань надання медичної допомоги пацієнтам терапевтичного профілю. У рамках заходу пролунала доповідь професора кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, доктора медичних наук Марини Миколаївни Кочусової «Тривожний пацієнт на прийомі у сімейного лікаря: як розпізнати та безпечно подолати?».

Доповідка підкреслила, що 70-90% хворих, які звертаються по допомогу до лікарів усіх спеціальностей, відчувають тривогу. Нині на підставі відомої теорії Ганса Сельє тривогу трактують як своєрідний надлишковий стрес, який проявляється складністю в зосередженні, дратівливістю, безсонням, спазмами в животі, болем у серці, відчуттям занепокоєння, нервовою напругою та іншими симптомами.

У більшості випадків виникнення тривоги провокує підвищене розумове та психоемоційне навантаження. Своєю чергою, згідно з результатами останніх досліджень, тривога може спричиняти розвиток депресії та деменції. На думку чиказьких фахівців, тривала депресія асоціюється з хворобою Альцгеймера: при появі кожної нової ознаки депресії ймовірність розвитку хвороби Альцгеймера збільшується на 20%.

Тривога має велику кількість клінічних проявів – соматовегетативних і психосоматичних. Відчуття тривоги впливає на стан серцево-судинної системи, відзначаються порушення серцевого ритму, кардіалгії, коливання артеріального тиску, припливи жару або холоду, пітливість, холодні та вологі долоні. Тривога відображається на стані травної системи появою нудоти, сухості в роті, диспепсії, порушенням апетиту, прискоренням або сповільненням моторики кишечника. Залучення сечостатевої системи проявляється прискореним сечовипусканням, зниженням лібідо, імпотенцією; дихальної системи – відчуттям нестачі повітря, задухою; нервової системи – запамороченням, головними болями, тремором, здриганням, парестезіями, напругою та м'язовим болем. Тривога має безліч психосоматичних масок, поширеність пограничних психосоматичних розладів у загальномедичній практиці досить значна: при порушенні мозкового кровообігу відзначається у 27% хворих, при головному більі – у 45%, при гіпертонічній хворобі, нейроциркуляторній дистонії та вегетативній дисфункції – у 40%, при ішемічній хворобі серця та порушеннях серцевого ритму – у 20%, при перенесеному інфаркті міокарда – у 30%, при хронічних захворюваннях органів дихання – у 15%, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту – у 40%, при цукровому діабеті – у 40% хворих, у клімактеричному періоді – у 50% пацієнток. Невраховані та нескореговані емоції є своєрідним підґрунтям до хронізації соматичних хвороб, поглиблення депресії та розвитку когнітивних порушень.

Етіопатогенетичний каскад розвитку патологічної тривоги при супутніх соматичних захворюваннях починається з впливу гіпоксії та кисневої недостатності на порушення метаболічної активності нейронів та пошкодження їхніх мембран. Своєю чергою, це призводить до конформаційних змін у структурі ГАМК-бензодіазепінового комплексу та зниження чутливості до власної ГАМК (це явище відоме як ГАМК-резистентність). Як наслідок – порушення процесів гальмування та реалізація тривоги.

Не останню роль в реалізації патологічної тривоги та розвитку ГАМК-резистентності відіграє головний збуджувальний нейромедіатор – глутамат. Гіперактивація глутаматом NMDA-рецепторів на постсинаптичній мембрані нейрона призводить до збільшення надходження кальцію всередину клітини та розвитку деполяризації постсинаптичної мембрани. Цей патологічний процес спричиняє пошкодження і загибель нейронів та отримав назву «феномен ексайтотоксичності».

ГАМК (γ-аміномасляна кислота) являє собою головний гальмівний нейромедіатор у центральній нервовій системі, який сприяє сповільненню збуджувального імпульсу. Пошкоджена впливом глутамату постсинаптична мембрана нейрона зумовлює конформаційні зміни ГАМК-рецепторів, у результаті чого вони перестають реагувати на гальмівні імпульси і розвивається так звана ГАМК-резистентність, що є головною причиною розвитку та прогресування тривожних розладів.

Відомо декілька механізмів подолання ГАМК-резистентності: введення екзогенної ГАМК, накопичення ГАМК у синаптичній щілині завдяки підвищенню синтезу та виділення цього медіатора в синаптичну щілину, зниження зворотного захоплення ГАМК пресинаптичною мембраною, пригнічення ферменту, що руйнує ГАМК (ГАМК-трансамінази), структурне відновлення конформаційної будови ГАМК-рецепторів і підвищення чутливості до власної ГАМК.

Екзогенне введення ГАМК вважається недостатньо ефективним способом подолання тривоги, бо лише 1% загального пулу екзогенної ГАМК використовується для синтезу нейромедіатора, а інші 99% молекул ГАМК надходять у мітохондрії для синтезу АТФ. На жаль, збільшення кількості ГАМК не вирішує проблеми ГАМК-резистентності, пов'язаної з пошкодженням конформаційних властивостей ГАМК-рецепторів. Перенасичення ГАМК у синапсі із часом зумовлює звикання до екзогенної ГАМК та зменшення вироблення власної, що призведе до необхідності збільшувати дозу, тим самим підвищуючи ризик побічних реакцій.

Терапія тривожних розладів передбачає корекцію способу життя з щоденним застосуванням методів релаксації для зменшення вираженості симптомів, які розвинулися внаслідок внутрішньої напруги. Рекомендовано фізичні вправи та діяльність, що викликає задоволення, поновлення занять, які допомагали в минулому. Розпізнавання й подолання необґрунтованих хвилювань зменшує симптоми тривоги, тому потрібно виявляти необґрунтовані побоювання та песимістичні думки. Методи структурного вирішення проблем здатні допомогти подолати труднощі та стреси, які посилюють тривогу; бажано виявити події, котрі провокують необґрунтоване хвилювання.

Фармакотерапія тривожних розладів передбачає призначення різних груп протитривожних засобів: бензодіазепінових транквілізаторів (феназепам, діазепам, гідазепам), антидепресантів (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну – сертралін, флуоксетин; інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну – венлафаксин, мапротилін; трициклічні антидепресанти – іміпрамін), малих нейрореплетиків (тіоридазин, сульпірид, тіаприд), небензодіазепінових анксиолітиків (фабомотизол).

Науково доведено, що жоден із традиційних транквілізаторів не виліковує, але прийом кожного з них супроводжується виникненням побічних ефектів. Згідно з результатами дослідження RAQUID (2012), тривала терапія бензодіазепінами пов'язана зі зростанням ризику деменції на 50%; через 6 міс застосування цих препаратів частота побічних ефектів (когнітивні розлади, деменція) зростає втричі. У 2012 р. Американське геріатричне товариство оновило список препаратів, які не варто призначати пацієнтам похилого віку, до котрого були включені саме бензодіазепіни.

Настанова Національного інституту здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (NICE) із лікування тривожних і генералізованих тривожних розладів, панічних атак містить рекомендації щодо фармакотерапії. Наголошується, що прийом бензодіазепінів пов'язаний із розвитком толерантності та залежності, антипсихотиків – із низькою побічних ефектів. Експерти NICE не рекомендують їх рутинно використовувати для лікування тривожних розладів у первинній чи вторинній медичній практиці, за винятком короткочасної терапії під час кризи; зазначені препарати не рекомендовані для лікування осіб із панічними розладами.

Бафазол ІС® (фабомотизол) є «денним» анксиолітиком-стрессопротектором нового покоління з вираженою протитривожною та вегетостабілізуючою дією, що показаний для лікування тривожних станів, генералізованих тривожних розладів, неврастенії, розладів адаптації. Препарат можна призначати пацієнтам із різними соматичними захворюваннями (бронхіальна астма, синдром подразненого кишечника, системний червоний вовчак, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, аритмія) та дерматологічною патологією, онкологічними й іншими захворюваннями. Бафазол ІС використовується для лікування порушень сну, пов'язаних із тривогою, нейроциркуляторної дистонії, передменструального синдрому, алкогольного абстинентного синдрому та з метою полегшення синдрому відміни при відмові від куріння.



М.М. Кочусова

Фабомотизол має анксиолітичну дію з легким активуючим компонентом, що не супроводжується гіпноседативним (сподійним) ефектом. Анксиолітична дія спостерігається вже на 5-7-му добу від початку лікування з подальшим посиленням ефекту. Максимальний ефект досягається наприкінці 4-го тижня лікування та зберігається після його закінчення ще протягом 2 тиж. Режим дозування препарату Бафазол ІС® досить простий: 1 таблетка (10 мг) 3 рази на добу протягом 2-4 тиж, щонайбільше до 12 тиж. Максимальна добова доза становить 6 таблеток (60 мг) – по 2 таблетки 3 рази на добу.

Препарат Бафазол ІС® – анксиолітик нового покоління, розроблений з огляду на оригінальну фармакогенетичну концепцію анксиолітичного ефекту, а також уявлення про нову нейрорілізуючу мішень фармакологічної корекції емоційно-стресових реакцій. Фабомотизол є єдиною молекулою серед анксиолітиків, яка долає тривогу та стрес, активуючи процеси структурного й функціонального відновлення власних рецепторів, не призводячи при цьому до гіпергальмування або перенасичення екзогенною ГАМК та зниження вироблення власної ГАМК, розвитку загальмованості, сонливості, звикання й інших побічних дій. Фабомотизол (Бафазол ІС®) активує σ₁-рецептори мембрани ендоплазматичного ретикулуму нейронів, що формують власний нейронний «ремонтний комплект». Такий своєрідний «ремонтний комплект» у складі σ₁-рецептора білка та необхідних будівельних матеріалів (сфінгомієліну й холестерину) прямує до зовнішньої мембрани нейрона та сприяє структурному відновленню його мембрани та конформаційної будови розташованих на ній ГАМК-рецепторів. Бафазол ІС® чинить пряму нейрорепротекторну дію, оскільки стимулює синтез мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) – ключового білка, що забезпечує виживання та функціональну активність нейронів. Крім того, Бафазол ІС® гальмує вивільнення глутамату в синаптичну щілину та зменшує чутливість до нього NMDA-рецепторів, таким чином усуваючи гіперзбудження нейронів, запобігає їх пошкодженню та загибелі (нівелює ексайтотоксичність).

Бафазол ІС® добре переноситься, має невелику кількість протипоказань, до яких належать індивідуальна непереносимість, період вагітності й годування груддю, дитячий вік (до 18 років). Препарат не спричиняє сонливості та міорелаксації, звикання, залежності й синдрому відміни, не знижує концентрацію уваги та пам'ять, може прийматися тривало (1-3 міс), не заважає проведенню супутньої антигіпертензивної терапії.

Результати клінічних досліджень демонструють, що через 1 міс прийому фабомотизолу психосоматичний стан за шкалою Гамільтона покращується на 65% порівняно з початковими значеннями; у пацієнтів контрольної групи, які не отримували фабомотизолу, протягом 14-30-ї доби відзначали значне зниження темпів позитивної динаміки лікувального ефекту, що проявлялося статистично достовірним збільшенням показників як психічної, так і соматичної тривоги. Терапія фабомотизолом асоціюється зі зменшенням кардіологічних проявів тривоги (тахікардії й екстрасистолії) та тенденцією до нормалізації артеріального тиску в 50% пацієнтів із нейроциркуляторною дистонією вже через 2 тиж лікування; через 5 тиж ці скарги зникають у 90% пацієнтів.

Прийом препарату Бафазол ІС® також сприяв зменшенню частоти некардіальних скарг (нестача повітря, нудота, біль у животі, озноб, дизурія) в 62% цих пацієнтів через 2 тиж лікування; через 5 тиж зазначені скарги нівелюються в усіх пацієнтів.

Небензодіазепіновий анксиолітик нового покоління Бафазол ІС® може розглядатися як препарат вибору для лікування психосоматичних і соматовегетативних тривожних розладів у загальномедичній практиці, з огляду на його високу анксиолітичну ефективність, доведену в клінічних дослідженнях, добру переносимість, відсутність седативної дії, розвитку звикання, залежності та синдрому відміни, добре поєднання з іншими препаратами та доступну ціну курсу терапії.

Підготувала **Тетяна Можина**



ДОПОМОЖЕ ЗБЕРІГАТИ СПОКІЙ, НЕ ПІДДАВАТИСЯ ПАНІЦІ ТА СТРАХУ

БАФАЗОЛІС®



- Не викликає сонливості та м'язової слабкості
- Не чинить негативного впливу на концентрацію уваги і пам'ять
- Не розвивається звикання, медикаментозна залежність та синдром відміни



За даними інструкції для медичного застосування лікарського засобу БАФАЗОЛ ІС®. РП №UA/18761/01/01

Витяг з Інструкції для медичного застосування лікарського засобу БАФАЗОЛ ІС®. Склад: діюча речовина: фабомотизол. 1 таблетка містить фабомотизолу дигідрохлориду 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на нервову систему. Психолептичні засоби. Анксиолітики. Інші анксиолітики. Фабомотизол. Код АТХ N05B X04. Показання. Лікарський засіб показаний до застосування дорослим для лікування тривожних станів: генералізованих тривожних розладів, неврастенії, розладів адаптації, пацієнтам із різними соматичними захворюваннями (бронхіальна астма, синдром подразненого кишечника, системний червоний вовчак, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, аритмії), дерматологічними, онкологічними та іншими захворюваннями. Лікарський засіб застосовують для лікування порушень сну, пов'язаних з тривогою; нейроциркуляторної дистонії, передменструального синдрому, алкогольного абстинентного синдрому, для полегшення синдрому відміни при відмові від куріння. Протипоказання. Індивідуальна непереносимість будь-яких компонентів лікарського засобу. Непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдрому мальабсорбції глюкози-галактози. Період вагітності та годування груддю. Дітячий вік до 18 років. Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування у період вагітності протипоказане. На період застосування годування груддю слід припинити. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не чинить негативного впливу на здатність керувати автотранспортом та на здатність виконувати потенційно небезпечні види діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій. Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо після їди. Оптимальна разова доза становить 10 мг, добова доза – 30 мг, яку слід розподілити на 3 прийоми протягом доби. Тривалість курсу лікування – 2-4 тижні. У разі необхідності, за рекомендацією лікаря, добову дозу лікарського засобу можна збільшити до 60 мг, а тривалість лікування – до 3 місяців. Побічні реакції. Можливе виникнення алергічних реакцій. Рідко – головний біль, що зазвичай минає самостійно і не потребує відміни лікарського засобу. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ». Місце знаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км Старокиївської дороги, 40-А.

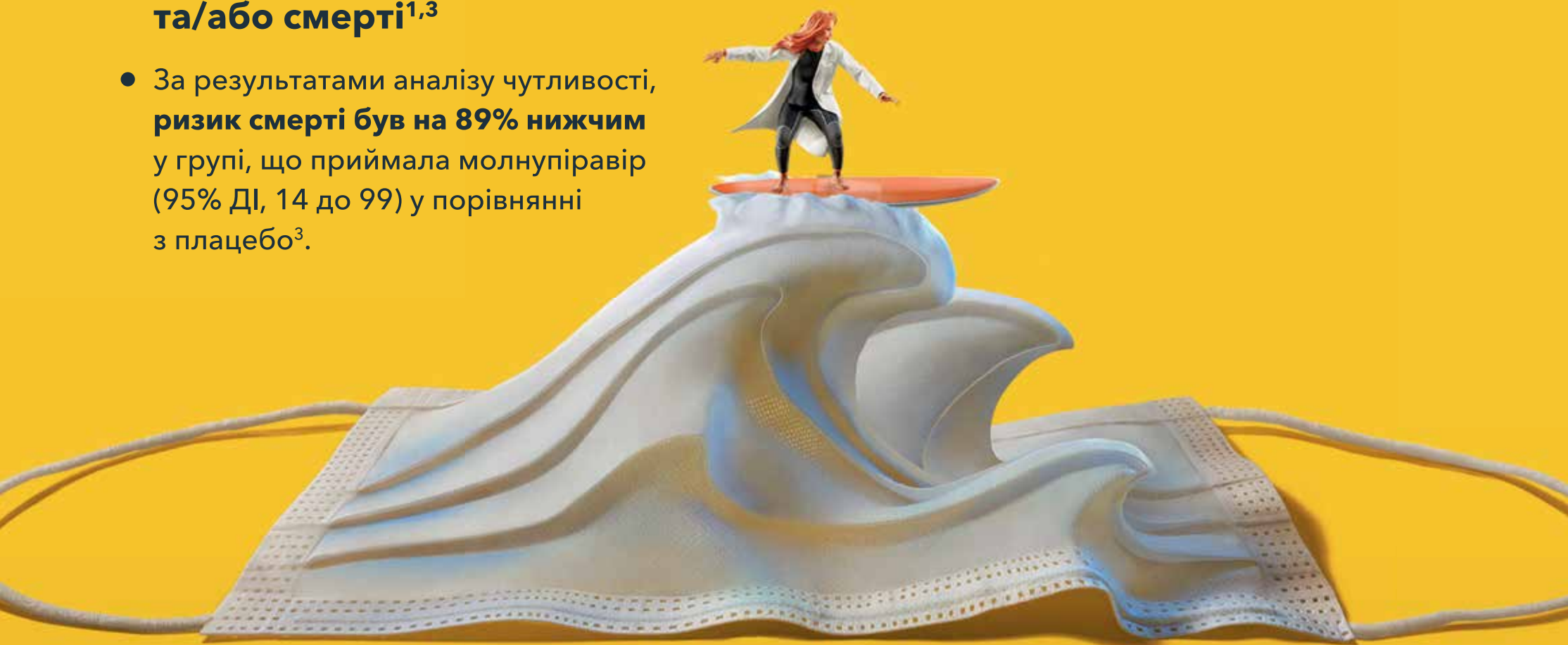
Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «Про-Фарма». ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування Бафазол ІС® інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції. Перед застосуванням Бафазол ІС®, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції. ©2022 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні продуктів компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам +38 044 422 50 72, +38 067 233 90 54, або напишіть phv@pro-pharma.com.ua.

Матеріал затверджено: 09.2022. Матеріал придатний до: 31.08.2024

Молнупіравір

Для дорослих пацієнтів з COVID-19
легкого та середнього ступеня тяжкості,
які мають високий ризик прогресування
до важкої форми COVID-19^{1,2}

- **Знижує ризик госпіталізації та/або смерті^{1,3}**
- **За результатами аналізу чутливості, ризик смерті був на 89% нижчим у групі, що приймала молнупіравір (95% ДІ, 14 до 99) у порівнянні з плацебо³.**



ДОПОМОЖІТЬ
ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ
ПОДОЛАТИ
COVID-19



Розмір капсули не відповідає дійсному. COVID-19 = коронавірусна хвороба 2019. 1. LAGEVRIO company core data sheet. Merck Sharp & Dohme Corp. 2021. 2. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР UA/19184/01/01. 3. J. Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungaie et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. NEJM.org. Dec. 16, 2021. Ключова інформація про безпеку препарату МОЛНУПІРАВІР/MOLNUPIRAVIR. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР. РП UA/19184/01/01. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Клінічні дані щодо молнупіравіру обмежені. Можуть виникати серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні молнупіравіру. На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, молнупіравір може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітними особами. Відсутні дані про застосування молнупіравіру у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода, тому молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності. При розгляді застосування молнупіравіру у вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен повідомити про віdomу та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Молнупіравір схвалений для призначення вагітним лише після того, як медичний працівник визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про віdomу та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано. Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Молнупіравір не досліджувався у дітей. Побічні реакції. Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування молнупіравіром у дослідженні MOVe-OUT що виникають у більше ніж 1% суб'єктів були діарея (2% проти 2% у групі плацебо), нудота (1% проти 1% у групі плацебо), та запаморочення (1% проти 1% у групі плацебо), усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірні) тяжкості. Серйозні побічні реакції спостерігали у 7% суб'єктів, які отримували молнупіравір, і у 10% суб'єктів, які отримували плацебо; найбільш серйозні побічні реакції були пов'язані з COVID-19. Побічні реакції, що призвели до летального наслідку, виникли у 2 (<1%) пацієнтів, які отримували молнупіравір і 12 (2%) пацієнтів, які отримували плацебо. Вагітність та лактація. Відсутні дані про присутність молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на молнупіравір, грудне вигодовування не рекомендується під час лікування молнупіравіром та протягом 4 днів після прийому останньої дози. Жінка, яка годує грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зцідження та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловіки. Хоча ризик вважається низьким, доклінічні дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потомство самців, які отримували молнупіравір, ще не завершено. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно під час лікування і прийняти останню дозу молнупіравіру. Ризик після 3 місяців після прийому останньої дози невідомий. Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або уповноважена особа медичного працівника відповідальні за обов'язкове звітування про всі серйозні побічні явища* та лікарські помилки, які можуть бути пов'язані із застосуванням молнупіравіру, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про явище, використовуючи Форму 3500 FDA (інформацію про те, як отримати доступ до цієї форми, див. нижче): Заповніть та надішліть повідомлення онлайн: www.fda.gov/medwatch/report.htm; Заповніть та надішліть Форму 3500 FDA, зі сплаченим пересиланням (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) і поверніть: Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Фішерз Лейн, Роквіль, MD 20852-9787, або Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або Зателефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 для запиту форми. Крім того, слід надати копію усіх форм FDA MedWatch до: «Мерк Шарп і Доум Корп.», дочірньої компанії «Мерк і Ко., Інк.», Кенілворт, Нью-Джерсі США Факс: 215-616-5677 Електронна пошта: dproc.usa@msd.com. Перш ніж призначати молнупіравір, будь ласка, прочитайте ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ: ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР та Інформаційний листок для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними Дозвіл на екстрене застосування (EUA) препарату молнупіравір для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19).

Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на rharmacovigilance.ukraine@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. ТОВ «МСД Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038. тел/факс: +38 044 393 74 80 www.msd.ua

UA-LAG-00008 Матеріал затверджений: квітень.2022. Матеріал дійсний до: квітень.2023.