Здоров'я України — видавничий дім

Все буде Україна!

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

№ 13 (530) 2022 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Доктор медичних наук, професор ***Вікторія Сергієнко***

58-й конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* ***16***

Українська медицина продовжує розвиватися попри війну

ХМА
ХРИСТИЯНСЬКА МЕДИЧНА АСОЦІАЦІЯ

Читайте на сторінці ***21***

Доктор медичних наук, професор ***Лідія Калюжна***

Вогнищева склеродермія

Читайте в рубриці ***Дерматологія*** *на сторінці* ***25***

VICTOZA®
ВІКТОЗА® ліраглутид

Три доведені переваги Віктоза®

Зниження кардіо-васкулярних ризиків[1, 2]

Суттєве зниження HbA_{1c}[3-9]

Істотне зниження маси тіла[3-9]

Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу[a]

За рекомендаціями ADA 2022 слід обрати арГПП-1, перш ніж призначити інсулін, коли це можливо.[10]

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

Реєстраційне посвідчення № UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017.
Склад: *діюча речовина:* liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; *допоміжні речовини:* натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол,натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих, підлітків та дітей віком від 10 роківяк доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. ***Спосіб застосування та дози.*** Дозування Для поліпшення переносимось з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза -0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. *Спосіб введення* Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. ***Побічні реакції.*** Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно і з сульфонілсечовиною. Порушення метаболізму і живлення. Розлади нервової системи. Розлади травної системи. Розлади серцево-судинної системи. Розлади імунної системи. Інфекції та інвазії. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Розлади з боку печінки та жовчних проток. Лабораторні дослідження. Термін придатності. 3О місяців. Після першого застосування - 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°С - 8°С) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°С або в холодильнику (2°С - 8°С).Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордіск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду.** 20.01.2021

a. Під "Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу мається на увазі лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих. ADA — American Diabetes Association; арГПП-1 — агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.
*Ново Нордіск. ** Віктоза®. *** Інформацію подано скорочено.

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

Посилання:

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

UA22VZ00012

novo nordisk®*

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

VICTOZA®**
ВІКТОЗА® ліраглутид

* Загальний наклад із 10.05.2022.

28 000 примірників*

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію
50/75/100/125/150 мкг
БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ лактози[1-4]

Стабільність дози[5] проти гіпотиреозу[1-4]

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:
1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкардит.
Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.

Інформація про **рецептурний лікарський засіб,** призначена для медичних та фармацевтичних працівників.
Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Діагностика і ведення гіпотиреоїдизму: рекомендації для лікарів первинної ланки

Гіпотиреоз – поширений клінічний стан, зумовлений дефіцитом гормонів щитоподібної залози (ЩЗ). За відсутності лікування гіпотиреоз може призвести до серйозних несприятливих наслідків для здоров'я, особливо для серцево-судинної системи.

Симптоми

Найпоширеніші симптоми гіпотиреозу, представлені на рисунку 1, є неспецифічними. Менш поширені симптоми гіпотиреозу, що не відображені на цьому рисунку, включають: сухість шкіри (в тяжких випадках – набряк без ямок, який називається мікседемою); захриплість голосу; анемію (зазвичай нормохромну та нормоцитарну, іноді макроцитарну); підвищений ризик тромбозу (через порушення коагуляції та фібринолізу); неврологічні прояви (синдром зап'ястного каналу й енцефалопатія); ураження опорно-рухового апарату (міалгія та підвищення рівня креатинкінази в сироватці крові); метаболічні розлади (гіпонатріємія та підвищення рівня креатинкінази в сироватці крові).

Диференційна діагностика

Оскільки симптоми гіпотиреозу є неспецифічними та варіабельними, слід розглянути багато інших захворювань із подібними проявами (табл.).

Пропонований алгоритм діагностики та лікування гіпотиреозу

Алгоритм діагностики та лікування гіпотиреозу представлено на рисунку 2. Першим кроком в обстеженні пацієнта з підозрою на первинний гіпотиреоз є визначення рівня ТТГ у сироватці крові. Якщо рівень ТТГ у сироватці крові постійно підвищений, слід виміряти периферичні рівні гормонів ЩЗ, щоб відрізнити субклінічний гіпотиреоз від явного.

Низький рівень ТТГ у сироватці разом із низьким рівнем периферичного гормону ЩЗ викликає підозру на центральний гіпотиреоз, тому слід оцінити функцію гіпофіза.

Підвищення сироваткового ТТГ із підвищеним периферичним рівнем гормонів ЩЗ може бути наслідком інтерференції аналізу, ТТГ-секретуючої аденоми гіпофіза (TSHoma), резистентності до гормонів ЩЗ (RTH) або сімейної дисальбумінемічної гіпертироксинемії (FDH).

Терапія L-тироксином (LT4) має бути розпочата для всіх пацієнтів із явним гіпотиреозом. Лікування LT4 може бути розпочато в разі стійкого субклінічного гіпотиреозу в пацієнтів віком ≤70 років, які мають симптоми, потенційно спричинені гіпотиреозом, із факторами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), зобом, позитивними антитілами до тиреоїдної пероксидази (TPOAb); жінок, які планують вагітність та/або мають рівень ТТГ у сироватці крові постійно >10 мМО/л.

Деякі препарати LT4 серед допоміжних речовин містять лактозу, яка знижує активність активної речовини. Водночас, як показали дослідження, що заміна лактози на інші допоміжні речовини підвищує стабільність таблеток LT4, подовжує час активності діючої речовини при зберіганні. Проведення адекватної замісної терапії гіпотиреозу безлактозними формами LT4 тироксину сприяє покращанню соматичного стану пацієнта, а також слугує профілактикою численних органних порушень, що виникають на тлі зниженої функції щитоподібної залози.

Одним із представлених на українському фармацевтичному ринку препаратів LT4, що не містить лактози, є L-Тироксин Берлін-Хемі (виробник «БЕРЛІН-ХЕМІ АГ», Німеччина).

Таблиця. **Диференційна діагностика гіпотиреозу на основі схожих симптомів**

Ендокринні захворювання • Хвороба Аддісона: може проявлятися підвищенням рівня ТТГ, який нормалізується після початку прийому глюкокортикоїдів • Ожиріння (особливо пов'язане із синдромом обструктивного апное уві сні) • Менопауза • Гіпопітуїтаризм • Цукровий діабет 1 типу • Гіперкальціємія	*Автоімунні стани* • Целіакія • Перніціозна анемія • Ревматоїдний артрит *Хронічні захворювання органів-мішеней* • Хронічна хвороба нирок • Хронічні захворювання печінки • Хронічна серцева недостатність
Гематологічні стани • Залізодефіцитна анемія • Множинна мієлома	*Аліментарні дефіцити* • Дефіцит вітамінів B_1, B_{12} або D • Дефіцит фолатів
Психічні розлади • Депресія • Тривога • Хронічний стрес • Поганий режим сну	*Інші патологічні стани* • Синдром хронічної втоми • Фіброміалгія • Поствірусні синдроми • Деменція

Важливою особливістю L-Тироксину Берлін-Хемі є захищене від світла пакування: завдяки світлозахисному блістеру фотодеградація не призводить до зменшення вмісту діючої речовини в таблетках, а це – гарантія стабільності дози L-Тироксину, яку отримує пацієнт. Таким чином, стабільність дозування дає можливість досягнути кращого контролю гіпотиреоїдизму. L-Тироксин Берлін-Хемі випускається у широкому діапазоні доз (50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг та 150 мкг левотироксину натрію в одній таблетці), що дозволяє підібрати оптимальний режим терапії для кожного пацієнта.

Спостереження

Більшість пацієнтів віком понад 70 років із субклінічним гіпотиреозом можуть підлягати спостереженню без терапії. У пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом, які не розпочали терапію LT4, слід періодично контролювати функцію ЩЗ.

Адекватна забезпеченість йодом – дієвий спосіб профілактики гіпотиреоїдизму

Дефіцит йоду є найчастішою причиною первинного гіпотиреоїдизму в країнах із недостатнім рівнем забезпеченості йодом (зокрема в Україні).

Індивідуальну профілактику йододефіциту проводять препаратами йодиду калію. На фармацевтичному ринку України представлений препарат Йодомарин у двох дозуваннях – 100 і 200 мкг. Новонародженим, дітям грудного віку та дітям віком до 12 років призначають 50–100 мкг йоду на добу (½–1 таблетка Йодомарин 100 або ½ таблетки Йодомарин 200), дітям старше 12 років і дорослим – 100–200 мкг йоду на добу (1–2 таблетки Йодомарин 100 або ½–1 таблетки Йодомарин 200), у період вагітності або годування груддю - 200 мкг йоду на добу (2 таблетки Йодомарин 100 або 1 таблетка Йодомарин 200).

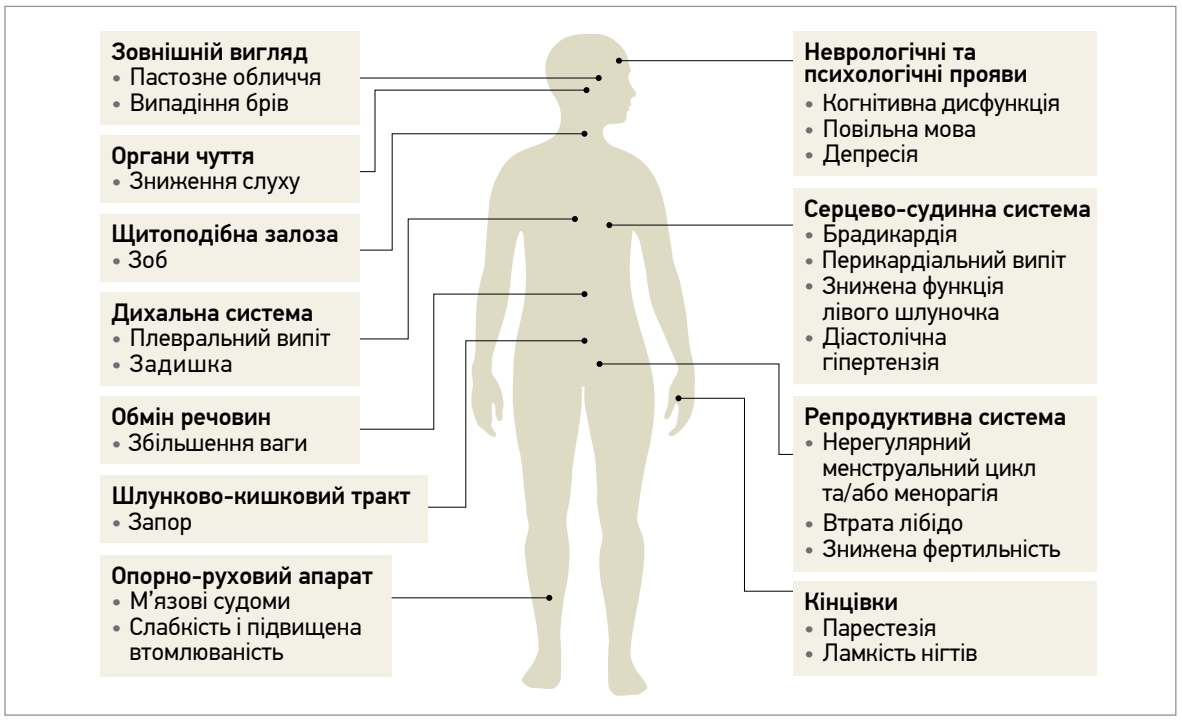


Рис. 1. Найпоширеніші симптоми гіпотиреозу

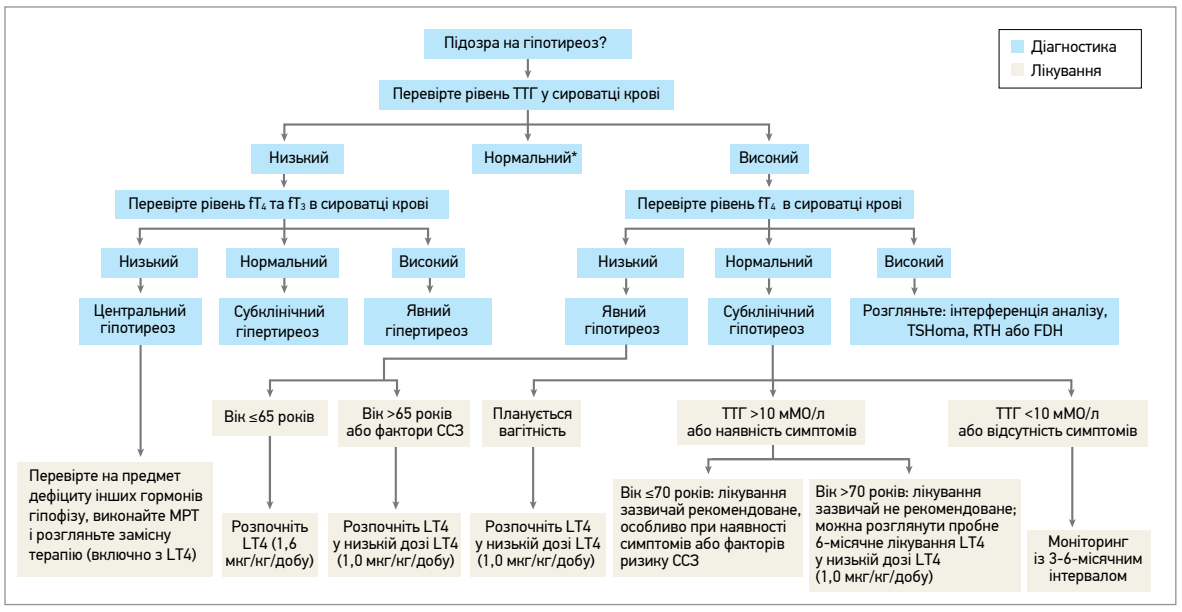


Рис. 2. Алгоритм діагностики та лікування гіпотиреозу

*Примітки: * центральний гіпотиреоз може проявлятися нормальним рівнем ТТГ і низьким рівнем вільного тироксину (fT4); в осіб із високим ризиком центрального гіпотиреозу (наприклад, при аденомі гіпофіза) рекомендовано одночасне вимірювання ТТГ і fT4.*

За матеріалами: Chaker L. et al. Hypothyroidism. Nature Reviews Disease Primers, volume 8, article number: 30 (2022).

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

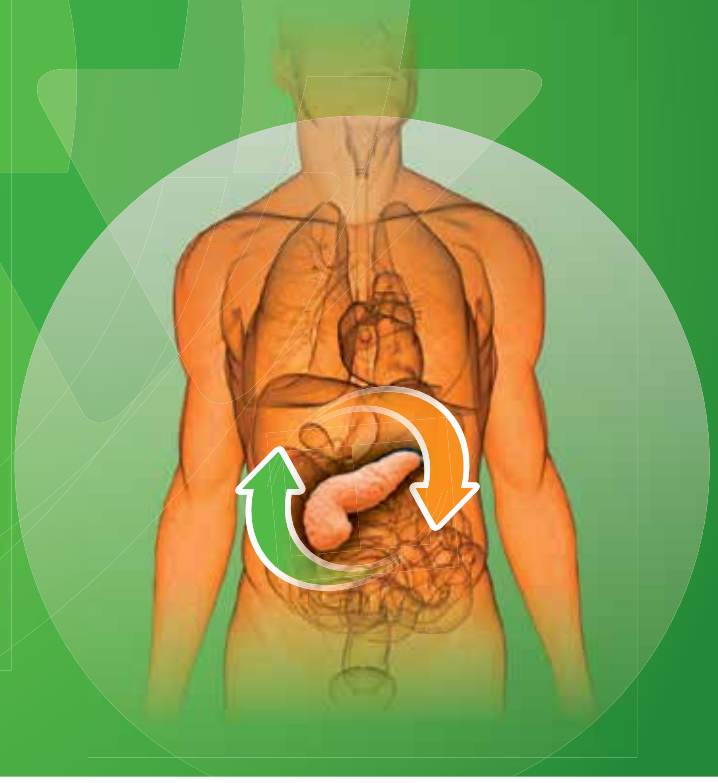
Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів в галузі охорони здоров'я

П. І. Б. _____

Олтар®

Глімепірид

Подвійна дія для надійного контролю глікемії[1]



UA_Olt_01_2022_V1_Print.
Затверджено до друку: 16.06.2022.

ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг[2] / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг[3]

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні лікарські засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТХ А10В В12. **Показання.** Цукровий діабет II типу, якщо тільки дієти, фізичних навантажень і зниження маси тіла недостатньо. Олтар показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів. Інсулінозалежний діабет. Діабетична кома. Діабетичний кетоацидоз. Тяжкі порушення функції нирок або печінки. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. **Спосіб застосування та дози.** Олтар слід застосовувати безпосередньо перед або під час вживання їжі. Початкова доза глімепіриду становить 1 мг на добу. При досягненні належного контролю цю дозу слід застосовувати для підтримуючої терапії. Для різних режимів дозування існують таблетки з відповідною силою дії. Якщо глікемічний контроль є недостатнім, дозування необхідно поступово збільшувати, базуючись на даних цього контролю, з інтервалом приблизно 1–2 тижні між кожним етапом, до 2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу. Дозування більше 4 мг глімепіриду на добу дає кращі результати лише у виняткових випадках. Максимальна рекомендована добова доза глімепіриду становить 6 мг. У пацієнтів з недостатнім контролем максимальною добовою дозою метформіну можна розпочати супутню терапію глімепіридом. При збереженні дозування метформіну терапія глімепіридом починається з низької дози, яку далі слід збільшувати аж до максимальної добової дози залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. У хворих із недостатнім контролем максимальною добовою дозою глімепіриду у разі необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. При збереженні дози глімепіриду лікування інсуліном розпочинати з низької дози, яку слід збільшувати залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. Зазвичай достатньо одноразової добової дози глімепіриду. Рекомендується приймати цю дозу безпосередньо перед або під час ситного сніданку або, якщо його немає, безпосередньо перед або під час першого основного прийому їжі. Якщо прийом дози був пропущений, не слід коригувати стан за допомогою збільшення наступної дози. Таблетки слід ковтати цілими та запивати рідиною. Якщо у пацієнта виникають гіпоглікемічні реакції на добову дозу 1 мг глімепіриду, це вказує на те, що їх можна контролювати за допомогою однієї дієти. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у животі, болі у животі. ***Вагітність:*** Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує завагітніти або вагітність уже діагностована, слід якнайшвидше розпочати інсулінотерапію. Глімепірид не слід застосовувати протягом усієї вагітності. ***Діти:*** наявних даних стосовно безпеки та ефективності глімепіриду у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.
За детальною інформацією (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препаратів Олтар 2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №318 від 17.02.2022 та Олтар 4-6 № 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України Р. П. № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

1. Svacina S. Глимепирид – больше чем препарат сульфонилмочевины // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-33.
2. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ.
3. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Похідні сульфонілсечовини в лікуванні діабету 2 типу: практичний американський підхід

Лікування пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу передбачає навчання, оцінку мікро- та макросудинних ускладнень, намагання досягти близьких до норми показників глікемії, мінімізацію серцево-судинних й інших довгострокових факторів ризику, а також уникнення препаратів, які можуть посилити порушення метаболізму інсуліну чи ліпідів. Водночас слід ураховувати індивідуальні особливості пацієнтів, як-от вік, очікувана тривалість життя та супутні захворювання. Зазвичай як стартову терапію ЦД 2 типу призначають метформін, утім, у низці випадків перевагу варто надавати препаратам сульфонілсечовини. Цей огляд американських авторів розкриває основні підходи до лікування ЦД 2 типу та роль сучасних препаратів сульфонілсечовини в досягненні глікемічних цілей.

Цілі лікування

Контроль глікемії

Цільові рівні глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у пацієнтів із ЦД 2 типу слід підбирати індивідуально балансуванням між очікуваним зменшенням мікросудинних ускладнень і безпосереднім ризиком гіпоглікемії та іншими побічними ефектами лікування. Для більшості пацієнтів цільовий рівень HbA_{1c} становить ≤7%. Цільовий рівень HbA_{1c} зазвичай має бути дещо вищим у хворих похилого віку, осіб із супутніми захворюваннями чи незначною прогнозованою тривалістю життя.

Кожне зниження показника HbA_{1c} на 1% пов'язане з покращенням результатів лікування та зменшенням ризику ускладнень у довгостроковій перспективі. Втім, у разі досягнення рівня HbA_{1c} <7 абсолютний ризик мікросудинних ускладнень стає низьким, а додаткова користь від подальшого зниження HbA_{1c} має меншу віддачу [1-3].

Управління факторами серцево-судинного ризику

На додаток до контролю глікемії головним пріоритетом для всіх пацієнтів із ЦД 2 типу має бути інтенсивне зниження серцевого ризику (припинення куріння; контроль артеріального тиску (АТ); зниження рівня ліпідів крові за допомогою статинів; дієта, фізичні вправи, контроль маси тіла; прийом аспірину для пацієнтів, що мають встановлені атеросклеротичні серцево-судинні захворювання, АССЗ). Однак, незважаючи на докази того, що агресивний контроль зазначених факторів спричиняє суттєве зниження ризику як мікро-, так і макросудинних ускладнень, менша частина дорослих із ЦД 2 типу повністю досягає рекомендованих цілей щодо HbA_{1c}, контролю АТ і показників ліпідемії [5-7].

Освіта

Особи з уперше виявленим діабетом повинні брати участь у комплексній навчальній програмі його самоконтролю, яка передбачає індивідуальні інструкції щодо харчування, фізичної активності, оптимізації метаболічного контролю та запобігання ускладнень. У клінічних випробуваннях, під час котрих порівнювали навчання щодо діабету зі звичайним лікуванням, спостерігалося незначне, але статистично значуще зниження рівня HbA_{1c} у пацієнтів, які пройшли відповідну освітню програму [8]. У двох метааналізах використання мобільних додатків із навчання стосовно діабету зумовлювало додаткове зниження рівня HbA_{1c} на 0,5% [9, 10].

Контроль маси тіла

Для хворих із діабетом 2 типу контроль маси тіла слід розглядати як важливу терапевтичну ціль. Пацієнти повинні отримати консультації щодо змін у дієті та фізичній активності, щоб досягти втрати маси тіла чи запобігти її збільшенню. Втрата маси тіла покращує глікемію через пом'якшення резистентності до інсуліну та порушення функції β-клітин – двох основних метаболічних розладів, очевидних за діабету 2 типу [11, 12]. Для осіб, яким складно досягти втрати маси тіла, альтернативною метою є її збереження.

Стратегії контролю маси тіла передбачають зміну способу життя, фармакологічну терапію та метаболічну хірургію.

Дієта

Діагноз діабету 2 типу часто є потужним стимулом для зміни способу життя. Модифікація харчування – високоефективна стратегія для зниження маси тіла, контролю глікемії та АТ. Покращення контролю глікемії пов'язане як зі ступенем обмеження калорійності, так і зі зниженням маси тіла [13-15]. Втрата маси тіла на 5-10% може також покращити перебіг неалкогольного стеатогепатиту, нічного апное та інших супутніх захворювань, пов'язаних з ЦД 2 типу [16].

Фізичні вправи

Регулярні фізичні вправи корисні при ЦД 2 типу, оскільки сприяють покращенню глікемічного контролю завдяки підвищенню чутливості до інсуліну [17, 18]. Втім, не менш важливе значення має супутнє зниження маси тіла. Дорослим із діабетом рекомендується виконувати 30-60 хв аеробних навантажень середньої інтенсивності (40-60% VO_2 max) не менше 3 р/тиж (щонайменше 150 хв/тиж, не більше 2 днів поспіль без фізичних вправ). Короткотривалі інтенсивні фізичні вправи можуть бути доречними для фізично підготовлених людей [19]. Висока активність успішно знижує масу тіла та покращує контроль глікемії, водночас зменшуючи потребу в цукрознижувальних препаратах [20-23].

Психологічні втручання

Пацієнти з діабетом 2 типу часто відчувають значний стрес (стан, який часто називають діабетичним дистресом), пов'язаний з виконанням багатьох обов'язків, необхідних для контролю глікемії (зміна способу життя, прийом ліків і самоконтроль рівня глюкози) [24]. Одночасна депресія також може заважати лікуванню та самообслуговуванню. В метааналізі 12 досліджень пацієнтів із діабетом 2 типу, випадково розподілених на психологічне втручання або звичайний догляд, середній рівень HbA_{1c} був нижчим у групі втручання (зведена середня різниця складала -0,32%).

Початкова фармакологічна терапія

Ранній початок лікування ЦД 2 типу, коли рівень HbA_{1c} суттєво не підвищений, передбачає фармакологічну терапію разом із консультаціями щодо зміни способу життя.

Для більшості хворих, які мають HbA_{1c} на рівні вище цільових показників (>7,5-8%), фармакологічну терапію слід розпочинати одразу після діагностики ЦД 2 типу (зі зміною способу життя). Для мотивованих пацієнтів, котрі мають модифіковані фактори розвитку гіперглікемії, виправданим заходом є корекція способу життя протягом 3 міс перед початком фармакологічної терапії.

Для високомотивованих осіб із рівнем HbA_{1c}, наближеним до цільового (<7,5%), доцільним є 3-6-місячна модифікація способу життя перед початком фармакологічної терапії.

Під час обрання стартової терапії необхідно враховувати індивідуальні особливості пацієнта (наявність або відсутність симптомів гіперглікемії, супутніх захворювань, вихідний рівень HbA_{1c}), індивідуальні цілі лікування, цукрознижувальну ефективність окремих препаратів, профіль їхніх побічних ефектів, переносимість і вартість [25]. Автори вважають, що фармакотерапію краще розпочинати з одного препарату (зазвичай з метформіну), а потім послідовно додавати інші цукрознижувальні засоби за потреби, а не одразу розпочинати з комбінованої терапії [26].

За відсутності особливих протипоказань для пацієнтів із вперше діагностованим ЦД 2 типу як стартова терапія рекомендується метформін (початкова доза – 500 мг 1 р/добу, до досягнення максимальної дози 2000 мг/добу).

Протипоказання до застосування метформіну чи його непереносимість

Особам, які не переносять метформін чи мають протипоказання до його застосування, слід підібрати альтернативний цукрознижувальний препарат, орієнтуючись спочатку на супутні захворювання пацієнта, зокрема наявність АССЗ або хронічної хвороби нирок (ХХН) з альбумінурією. Таким хворим варто призначати цукрознижувальні препарати, які мають доведений позитивний вплив на серце чи нирки.

Пацієнтам з АССЗ, особливо за високих показників HbA_{1c} і надмірної маси тіла, зазвичай призначають ліраглутид, підшкірний семаглутид або дулаглутид. Хорошою альтернативою є інгібітор натрійглюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2), що має сприятливий вплив на серцево-судинну систему (емпагліфлозин або канагліфлозин), особливо за серцевої недостатності, втім, ці препарати мають високу вартість.

За ХХН без діалізу 4 стадії (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) доцільно віддавати перевагу низьким дозам сульфонілсечовини короткої дії, обережному використанню агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), агоністів рецепторів або інсуліну.

Якщо вартість є основним обмежувальним фактором лікування, препарати сульфонілсечовини середньої або короткої дії (глімепірид або гліпізид) залишаються розумною альтернативою. Препарати сульфонілсечовини характеризуються високою цукрознижувальною ефективністю, універсальною доступністю та низькою вартістю.

Тяжка гіперглікемія

Введення інсуліну слід розпочинати щоразу, коли існує імовірність недіагностованого діабету 1 типу, який необхідно запідозрити в худих пацієнтів або в осіб із вираженими катаболічними симптомами (особливо за наявності в особистому чи сімейному анамнезі іншого автоімунного захворювання та/або за відсутності в сімейному анамнезі ЦД 2 типу). Для пацієнтів із тяжкою гіперглікемією (глюкоза в плазмі натще >13,9 ммоль/л, випадково визначений рівень глікемії >16,7 ммоль/л, HbA_{1c} >9%), але без кетонурії або спонтанної втрати маси тіла, в яких діабет 1 типу малоймовірний, можна застосовувати інсулін або GLP-1.

Для осіб, які негативно ставляться до ін'єкцій, альтернативою є початкова терапія високими дозами похідних сульфонілсечовини. Високі дози сульфонілсечовини ефективні в хворих із тяжкою гіперглікемією та дозволяють досягти швидкого зниження гіперглікемії [27].

Типова схема лікування високими дозами сульфонілсечовини (при тяжкій або симптоматичній гіперглікемії) – глімепірид 4 або 8 мг 1 р/добу. Альтернативним варіантом є гліпізид негайного вивільнення 10 мг 2 р/день (або, якщо доступно, гліклазид негайного вивільнення 80 мг/день).

Комбінована терапія

Похідні сульфонілсечовини найчастіше використовуються в комбінації з іншими пероральними гіпоглікемічними препаратами, зокрема в пацієнтів, у котрих початкова терапія метформіном зі зміною способу життя не надала бажаних результатів. Похідні сульфонілсечовини зазвичай не використовуються в комбінації з інсуліном.

Препарати сульфонілсечовини зазвичай знижують рівень HbA_{1c} в межах 1-2% [28, 29]. У метааналізі 31 дослідження додавання похідних сульфонілсечовини до інших пероральних препаратів для лікування діабету (метформін або тіазолідиндіони, 4 дослідження) супроводжувалося зниженням HbA_{1c} на 1,62% (порівняно з плацебо) [30].

В метааналізі 179 випробувань і 25 обсерваційних досліджень, під час проведення яких оцінювали вплив пероральних або ін'єкційних препаратів для лікування діабету в поєднанні з іншими пероральними препаратами чи інсуліном на проміжні результати (HbA_{1c}, маса тіла, ліпідні профілі), більшість комбінацій (у т. ч. комбінації сульфонілсечовини) забезпечували аналогічний рівень зниження показників HbA_{1c} [31]. У дослідженні GRADE за участю 5047 пацієнтів із ЦД 2 типу та середнім періодом спостереження протягом 5 років учасники, які були випадково розподілені на прийом глімепіриду як додаткового препарату до монотерапії метформіном, мали кумулятивну частоту досягнення

Продовження на стор. 6.

Похідні сульфонілсечовини в лікуванні діабету 2 типу: практичний американський підхід

Продовження. Початок на стор. 5.

HbA_{1c} ≥7% у 72% випадків. Результат виявився кращим за додаткове застосування ліраглутиду чи інсуліну гларгін (68 та 67% відповідно) [32].

Застосування похідних сульфонілсечовини при ХХН

Метаболіти сульфонілсечовини виводяться нирками. Деякі з цих метаболітів (наприклад, метаболіти глібенкламіду) активні чи мають слабку гіпоглікемічну дію, що підвищує ризик розвитку гіпоглікемії у пацієнтів із ХХН. У такому випадку перевагу слід віддавати препаратам сульфонілсечовини короткої дії з переважно неактивними метаболітами (наприклад, глімепіриду).

Обрання похідного сульфонілсечовини

Якщо ухвалено рішення про лікування похідним сульфонілсечовини, доцільно застосовувати препарат із відносно меншим ризиком гіпоглікемії (наприклад, глімепірид).

Для пацієнтів із ХХН, що не потребують діалізу, глімепірид або гліпізид є кращими формами, оскільки обидва препарати метаболізуються в печінці та переважно виводяться із сечею у вигляді неактивних метаболітів.

Для хворих зі встановленим серцево-судинним захворюванням (ССЗ) слід віддавати перевагу препарату, який продемонстрував позитивний вплив на серцево-судинну систему (наприклад, GLP-1 або SGLT2). Якщо ці препарати недоступні чи погано переносяться, з метою додаткового зниження рівня глюкози необхідно застосувати похідні сульфонілсечовини. З огляду на результати рандомізованого клінічного дослідження CAROLINA (Cardiovascular Outcomes Study of Linagliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes) кращим вибором є глімепірид. У згаданому дослідженні, в якому порівнювали глімепірид із лінагліптином (інгібітор дипептидилпептидази-4) у 6033 пацієнтів із ЦД 2 типу протягом середнього періоду спостереження 6,2 року, не було виявлено різниці в серцево-судинних наслідках [33]. З огляду на те що в інших дослідженнях не виявлено підвищення ризику серйозних серцево-судинних подій лінагліптину порівняно з плацебо впевненість у кардіоваскулярній безпеці глімепіриду не викликає сумнівів [34, 35].

Серцево-судинна безпека похідних сульфонілсечовини

В метааналізі 47 досліджень (тривалістю щонайменше 1 рік), у яких порівнювали препарати сульфонілсечовини II покоління з дієтою, плацебо чи активним препаратом порівняння, прийом сульфонілсечовини не асоціювався з підвищеним ризиком загальної смертності, смертності від ССЗ, інфаркту міокарда, інсульту [36]. Дослідження в цих метааналізах не були спеціально розроблені для оцінки серцево-судинної безпеки.

У спеціально спланованому дослідженні серцево-судинних наслідків (CAROLINA), в якому порівнювали лінагліптин із глімепіридом у пацієнтів із ЦД 2 типу та підвищеним серцево-судинним ризиком (медіана спостереження складала 6,3 року), частота комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда чи нефатальний інсульт) була схожою в двох групах (11,8% у групі лінагліптину проти 12% у групі глімепіриду, коефіцієнт ризику 0,98, 95% довірчий інтервал 0,84-1,14) [15]. Госпіталізація щодо серцевої недостатності не відрізнялася між двома групами. Показники тяжкої гіпоглікемії (0,07 проти 0,45 на 100 пацієнто-років відповідно) та госпіталізації стосовно гіпоглікемії (0,01 проти 0,18 на 100 пацієнто-років відповідно) були низькими в обох групах. Це дослідження разом з аналогічно розробленим дослідженням CARMELINA (в якому порівнювали лінагліптин із плацебо та не виявили підвищеного ризику серйозних серцево-судинних подій) підтверджує кардіоваскулярну безпеку глімепіриду [37, 38].

Схожі результати було отримано в спланованому багатоцентровому інтервенційному рандомізованому клінічному дослідженні GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes – a Comparative Effectiveness) за участю 5047 осіб із ЦД 2 типу та низьким вихідним серцево-судинним ризиком. Додатково до терапії метформіном пацієнти отримували один із таких препаратів: глімепірид, ситагліптин, агоніст GLP-1 ліраглутид і базальний аналог інсуліну гларгін. Дослідження GRADE не продемонструвало суттєвих відмінностей між групами за частотою мікросудинних ускладнень, серйозних несприятливих серцево-судинних подій, менш значущих несприятливих серцево-судинних подій, а також загальної смертності [39].

Висновки

Отже, початкова терапія препаратами сульфонілсечовини з відносно низьким ризиком гіпоглікемії є розумним варіантом лікування пацієнтів без установлених АССЗ, котрі мають протипоказання до прийому метформіну чи його непереносимість. Особливо це стосується тих хворих із ЦД 2 типу, для яких важливе значення має вартість лікування. Якщо ухвалено рішення про лікування похідним сульфонілсечовини, доцільно обрати препарат із меншою тривалістю дії та відносно меншим ризиком гіпоглікемії (наприклад, глімепірид).

За матеріалами: Wexler D.J. Sulfonylureas and meglitinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate, 2022.
Wexler D.J. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus. UpToDate, 2022.

Скорочений переклад з англ. ***В'ячеслава Килимчука***

ДАЙДЖЕСТ НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Пізня вечеря збільшує ризик цукрового діабету

Пізня вечеря перед сном, коли рівень ендогенного мелатоніну достатньо високий, асоціюється зі зниженням секреції інсуліну та толерантності до глюкози, що підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу.

Вчені з Університету Мурсії (Іспанія) з'ясували, що люди, які є носіями алелі G гена рецептора мелатоніну-1b (MTNR1B), є більш схильними до порушення толерантності до глюкози після пізньої вечері. Дослідники змоделювали час ранньої та пізньої вечері, застосовуючи напої з глюкозою, та порівнювали вплив на контроль цукру в крові протягом 2 годин. Результати також порівняли у носіїв і неносіїв варіанта алелі G гена рецептора мелатоніну.

Для участі в дослідженні було зареєстровано 845 дорослих осіб, які не хворіли на цукровий діабет. Середній вік учасників становив 38 років, середній індекс маси тіла – 25,7 кг/м^2 (18% зареєстрованих мали ожиріння). Учасники дослідження зазвичай вечеряли о 21:38 та лягали спати о 00:32.

Середні значення мелатоніну в сироватці крові були у 3,5 рази вищими після пізньої вечері, ніж після ранньої вечері, що призвело до зниження площі під кривою на 6,7% для інсуліну і на 8,3% для глюкози. Відмінності генотипу в толерантності до глюкози були пов'язані зі зниженням функції бета-клітин. Тож результати підтвердили, що пізній прийом їжі різко погіршує толерантність до глюкози через порушення секреції інсуліну. Разом із тим порушення контролю глюкози переважно спостерігалося в носіїв генетичного ризику, які становили приблизно половину когорти учасників дослідження.

Мелатонін (гормон, котрий переважно виділяється вночі) допомагає контролювати цикл сон – неспання та зазвичай підвищується приблизно за 2 години до сну, пояснюють дослідники. Відкриття MTNR1B як гена, пов'язаного із цукровим діабетом 2 типу, дозволяє припустити, що, крім сну та циркадної регуляції, мелатонін відіграє ключову роль у метаболізмі глюкози.

Джерело: https://www.medscape.com/viewarticle/968075

Причина, яка заважає жінкам на дієті швидко втрачати вагу

Коли жінка намагається схуднути, «фізіологія дає відсіч». Як показують результати нового дослідження, метаболічна адаптація – уповільнення метаболізму у відповідь на втрату ваги – збільшує тривалість часу, необхідного для досягнення цільового зниження ваги,.

Результати дослідження, проведеного вченими Університету Алабами у Бірмінгемі (США), було опубліковано 27 січня в журналі Obesity. У дослідженні взяли участь 65 жінок молодого та середнього віку з надмірною вагою та малорухливим способом життя, які перебували на низькокалорійній дієті (800 калорій на день). Всі учасниці досягли цільової ваги (відповідного індексу маси тіла ≤ 25 кг/м^2) за період від 66 до 252 днів. При цьому жінці з найбільшою метаболічною адаптацією необхідно було залишатися на дієті протягом додаткових 70 днів у порівнянні з учасницею без метаболічної адаптації, щоб досягти цільового індексу маси тіла після поправки на дотримання дієти.

«Незважаючи на те, що дотримання дієти, безумовно, є найважливішим фактором, котрий визначає час для досягнення цілей зниження ваги, – зазначають дослідники, – отримані результати мають велике клінічне значення, оскільки вони означають, що люди, які з усіх сил намагаються схуднути, дотримуючись дієти, насправді можуть страждати від метаболічної адаптації під час активної втрати ваги».

Вчені підкреслюють, що метаболічна адаптація під час дієти ускладнює втрату останнього фунта (0,45 кг) набагато більше, ніж першого, тому що в міру прогресування втрати ваги метаболічна адаптація збільшується.

Але є й хороша новина: метаболічна адаптація припиняється, коли вага стабілізується (встановлюється новий енергетичний баланс, і він не є предиктором повторного набору ваги у довгостроковій перспективі). При цьому варто пам'ятати, що навіть помірна втрата ваги (на 5% від початкової маси тіла) пов'язана з клінічно значимим поліпшенням проблем зі здоров'ям для багатьох людей.

Джерело: https://www.medscape.com/viewarticle/967318

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

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ[1,2]

- Зменшує продукцію глюкози печінкою[3]
- Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику[3]
- Покращує утилізацію глюкози тканинами[3]
- Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів[3]
- Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози[3]

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

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

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

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

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

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

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

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

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Адаптовано з: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586–1593i.
2. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020, 43 (Suppl. 1), S98-S110.
3. Інструкція для медичного застосування препаратів СІОФОР® 500, СІОФОР® 850, СІОФОР® 1000.

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

UA_Sio_03_2022_V1_Print. Затверджено до друку: 16.06.2022.

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

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®
Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009
Передплатний індекс: 35272
Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор **В'ячеслав Килимчук**

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

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «РЕАЛ ПРІНТ»,
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 27, оф. 10.
Підписано до друку: листопад 2022 р.
Замовлення № 0601222. 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

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Діагностика і ведення гіпотиреоїдизму:

рекомендації для лікарів первинної ланки 3

Похідні сульфонілсечовини в лікуванні діабету 2 типу:

практичний американський підхід 5-6

Лікування діабету при хронічній хворобі нирок:

консенсусні рекомендації ADA і KDIGO 10

Лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу:

консенсусний звіт ADA/EASD (2022) 12-14

58-й конгрес Європейської асоціації з вивчення

цукрового діабету

В.О. Сергієнко 16-17

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини світової медицини.....6

Новини МОЗ 11, 17, 35, 43

«Ново Нордіск Україна» запускає марафон здоров'я

«ДіаРуханка» за участю відомих експертів..... 15

Українська медицина продовжує розвиватися попри війну:

15 лікарів відправилися на стажування

до провідних лікарень світу 21

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Фамцикловір у лікуванні герпесвірусних інфекцій 18-19

Роль мікронутрієнтів у підтримці імунної системи

у пік сезонних вірусних захворювань 27

Інтраназальний кортикостероїд мометазону фуроат:

огляд застосування в загальній практиці..... 36-37

Німесулід (Німесил®): профіль лікарського засобу 45

Лікування діабету при хронічній хворобі нирок: консенсусні рекомендації ADA і KDIGO

Коморбідність цукрового діабету (ЦД) і хронічної хвороби нирок (ХХН) спричиняє високий ризик розвитку ниркової недостатності, атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ), серцевої недостатності та передчасної смерті. Останні клінічні дослідження підтвердили ефективність нових підходів до менеджменту діабету в пацієнтів із ХХН. Американська діабетична асоціація (ADA) та Глобальна ініціатива з покращення результатів лікування захворювань нирок (KDIGO) у 2022 році випустили об'єднані консенсусні рекомендації з лікування ЦД при ХХН.

Скринінг і діагностика ХХН

Поширеність ХХН серед пацієнтів із ЦД перевищує 25%. У 40% осіб із ЦД протягом життя розвивається ХХН. Остання визначається як стійка розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м^2, альбумінурія (співвідношення альбумін/креатинін ≥30 мг/г) або наявність інших маркерів ураження нирок, таких як гематурія або аномалії структури. Важливо, що результати аналізів можуть змінюватися в окремих осіб із часом, тому для встановлення діагнозу необхідна стійкість показників протягом щонайменше 3 місяців.

У більшості випадків ХХН не проявляється симптомами, тому її часто діагностують під час планового скринінгу. Як ADA, так і KDIGO рекомендують щорічний скринінг на ХХН пацієнтів із діабетом. Скринінг ХХН слід розпочинати з моменту встановлення діагнозу ЦД 2 типу, оскільки на цей час ознаки ХХН часто вже є очевидними. Натомість при ЦД 1 типу скринінг рекомендується розпочинати через 5 років після встановлення діагнозу, до цього часу ХХН є рідкістю.

Мультиморбідність є типовою для пацієнтів із діабетом і ХХН. Вони мають високий ризик прогресування ХХН, серцево-судинних подій і передчасної смерті. Тому як ADA, так і KDIGO підкреслюють важливість комплексної, цілісної, орієнтованої на пацієнта медичної допомоги для покращення загальних результатів лікування. Цей підхід потребує оптимізації способу життя, фармакологічної терапії, спрямованої на збереження функції органів, і додаткового лікування, націленого на покращення проміжних факторів ризику, таких як глікемія, артеріальний тиск (АТ) і ліпідний обмін (рис.).

Консенсусні рекомендації ADA/KDIGO

• Всі пацієнти із ЦД 1 або 2 типу та ХХН повинні отримувати комплексне лікування за планом, розробленим й узгодженим фахівцями охорони здоров'я спільно з пацієнтом. Цей план має включати оптимізацію харчування, фізичні вправи, відмову від куріння та нормалізацію маси тіла, засновану на доказах фармакотерапію, спрямовану на збереження функції органів, а також на досягнення проміжних цілей – нормалізацію глікемії, АТ і ліпідного профілю.

• Інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) рекомендовано призначати пацієнтам із ЦД 1 або ЦД 2 типу, які мають артеріальну гіпертензію та альбумінурію, титрувати до максимальної антигіпертензивної або найвищої переносимої дози.

• Терапія статинами рекомендована для всіх пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу та ХХН: помірної інтенсивності – для первинної профілактики атеросклеротичних ССЗ (АССС3), високої інтенсивності – для пацієнтів із наявним АССС3 і деяких пацієнтів із множинними факторами ризику АССС3.

• Метформін рекомендований для пацієнтів із ЦД 2 типу, ХХН і розрахунковою ШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м^2. Дозу слід зменшити до 1000 мг/добу в пацієнтів із ШКФ 30-44 мл/хв/1,73 м^2 і в деяких пацієнтів із ШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м^2, які мають високий ризик розвитку лактоацидозу.

• Інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2i) з доведеною користю для нирок або серцево-судинної системи рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу, ХХН і розрахунковою ШКФ ≥20 мл/хв/1,73 м^2. Після початку терапії SGLT2i вона може бути продовжена і при нижчих рівнях ШКФ.

• Агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) із доведеною користю для серцево-судинної системи рекомендовано призначати пацієнтам із ЦД 2 типу та ХХН, які не досягають індивідуального цільового рівня глюкози крові за допомогою прийому метформіну та/або SGLT2i, чи тим, хто не може використовувати ці препарати.

• Нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) із доведеною користю для нирок і серцево-судинної системи рекомендований пацієнтам із ЦД 2 типу, ШКФ ≥25 мл/хв/1,73 м^2, нормальною концентрацією калію в сироватці крові та альбумінурією (співвідношення альбуміну до креатиніну ≥30 мг/г), незважаючи на максимальну переносиму дозу інгібітора ренін-ангіотензинової системи.

Цукрознижувальні засоби при ЦД 2 типу та ХХН

ADA та KDIGO рекомендують ранній початок лікування метформіном разом з інгібітором SGLT2 у більшості пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН. У подальшому можна додавати інші цукрознижувальні агенти, якщо це необхідно, щоб досягти індивідуальних цільових показників глікемії. Призначення цукрознижувальних препаратів може бути обмежене низькою ШКФ. Тому відповідна корекція дози на основі розрахункової ШКФ важлива для ліків, які підвищують ризик побічних ефектів за низької ШКФ або виводяться нирками. За необхідності рекомендується обережне застосування та титрування інсуліну й препаратів сульфонілсечовини, щоб уникнути гіпоглікемії.

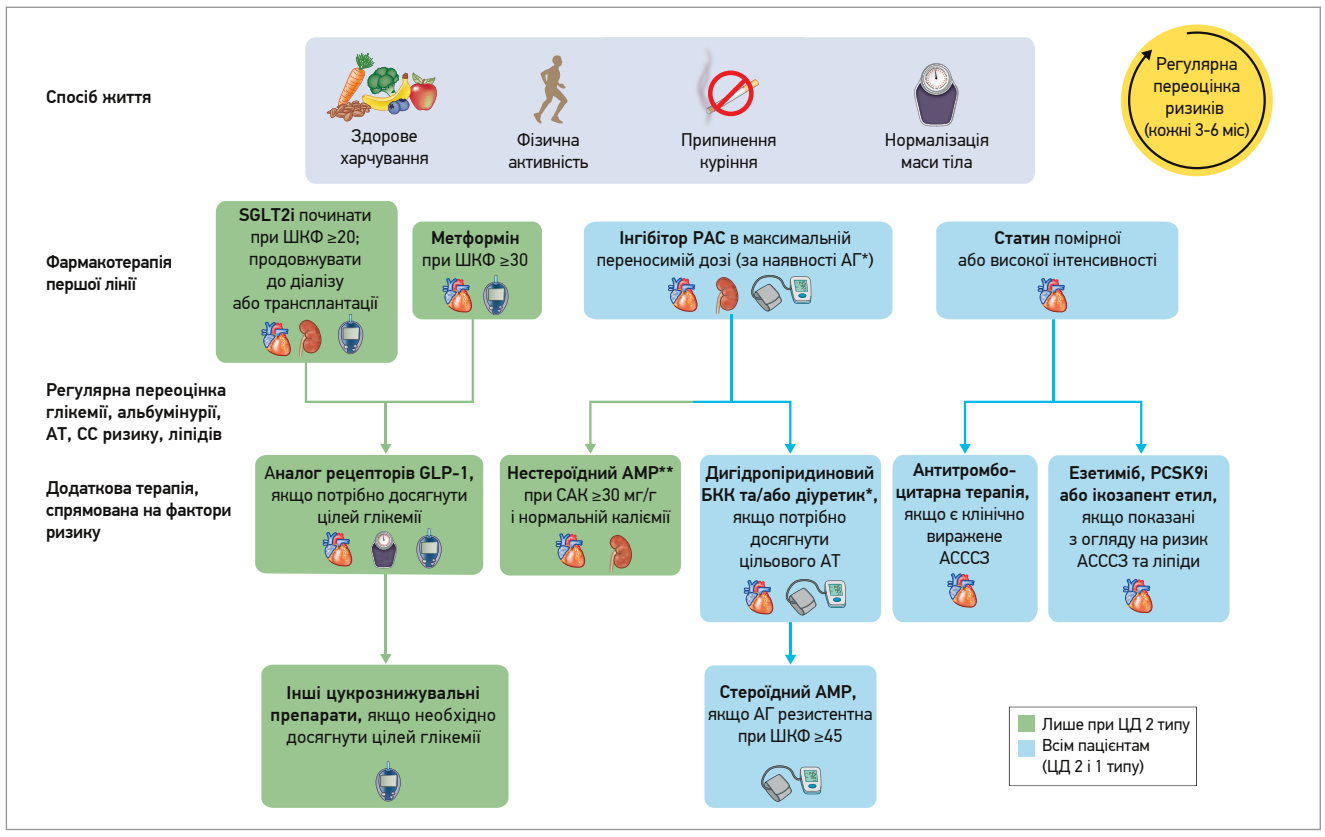


Рис. Цілісний підхід до покращення прогнозу в пацієнтів із ЦД і ХХН

*Примітки: * ІАПФ або БРА (в максимальних переносимих дозах) мають бути терапією першої лінії гіпертензії за наявності альбумінурії. В іншому випадку також можна розглянути дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів або діуретик; усі три класи часто необхідні для досягнення цільових показників АТ. ** Фінеренон наразі є єдиним нестероїдним АМР із доведеними клінічними перевагами для нирок і серцево-судинної системи. АГ – артеріальна гіпертензія; БКК – блокатор кальцієвих каналів; РАС – ренін-ангіотензинова система; САК – співвідношення альбумін/креатинін.*

Метформін

Метформін рекомендований для застосування в більшості пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН, які мають розрахункову ШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м^2. Доведено, що метформін є безпечною, ефективною та доступною основою для контролю глікемії при ЦД 2 типу. Метформін виводиться із сечею в незміненому вигляді. В інструкції для медичного застосування міститься попередження про підвищений ризик лактоацидозу в пацієнтів із ХХН через порушення виведення метформіну. Проте дослідження свідчать, що загальний ризик лактоацидозу, пов'язаного з метформіном, низький, тому Управління з контролю за якістю продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) переглянуло інструкцію щодо метформіну, щоб відобразити його безпеку для більшості пацієнтів із ШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м^2.

У пацієнтів із ХХН для безпечної терапії метформіном ШКФ слід контролювати принаймні раз на рік, при цьому рекомендований інтервал моніторингу зменшують до 3-6 місяців, якщо ШКФ знижується до <60 мл/хв/1,73 м^2. Рекомендовано зменшити дозу метформіну до 1000 мг/добу для пацієнтів із ШКФ у діапазоні від 30 до 44 мл/хв/1,73 м^2. Також слід розглянути можливість зниження дози для пацієнтів із ШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м^2 за наявності в них супутньої патології, яка піддає їх підвищеному ризику лактоацидозу через гіпоперфузію та гіпоксемію. Більшість епізодів лактоацидозу, пов'язаного з метформіном, виникають одночасно з іншими гострими захворюваннями, часто коли гостре ураження нирок сприяє зниженню кліренсу метформіну. Тому під час гострого захворювання застосовується принцип пропуску доз, коли дозу метформіну тимчасово зменшують або припиняють прийом препарату, щоб знизити ризик асоційованого з метформіном лактоацидозу.

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2

SGLT2i рекомендовано призначати більшості пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН із ШКФ ≥20 мл/хв/1,73 м^2 незалежно від рівня HbA_{1c} або необхідності додаткового зниження рівня глюкози. Ця рекомендація ґрунтується на переконливих доказах того, що SGLT2i знижує ризик прогресування ХХН, розвитку серцевої недостатності й атеросклеротичних захворювань у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН. Ці переваги не залежать від рівня глюкози крові. SGLT2i доцільно призначати пацієнтам із ЦД 2 типу та ХХН, навіть якщо глікемічна ціль вже досягнута. Хоча SGLT2i зазвичай додають до модифікації способу життя та базисної терапії метформіном, лікування SGLT2i без метформіну також може бути доцільним для пацієнтів із занадто низькою ШКФ, а також для тих, хто не переносить метформін або кому не потрібен метформін для досягнення цільових показників глікемії.

Використання додаткових цукрознижувальних засобів

На думку експертів KDIGO, додавання агоніста рецептора GLP-1 тривалої дії є кращим варіантом продовження терапії для пацієнтів, які не досягають індивідуальних цільових показників глікемії попри терапію метформіном та/або SGLT2i, або для осіб, які не можуть приймати ці ліки. Подібним чином ADA рішуче підтримує використання агоністів рецепторів GLP-1 у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН або АССС3, враховуючи їхні первинні переваги для серцево-судинної системи та вторинної переваги для нирок, що були показані у великих дослідженнях. Слід зазначити, що агоністи рецепторів GLP-1 зберігають глікемічний ефект і безпеку навіть на пізніх стадіях ХХН.

Агоністи рецепторів GLP-1 зменшують альбумінурію й уповільнюють зниження ШКФ, про що свідчать вторинні результати, отримані в дослідженнях серцево-судинних наслідків і клінічному випробуванні ефективності та безпеки агоніста GLP-1 у пацієнтів із ЦД 2 типу та ШКФ 15-59 мл/хв/1,73 м^2. У дослідженнях серцево-судинних наслідків агоністи рецепторів GLP-1 знижували ризик великих несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Висновки

Існує гостра потреба в лікуванні хворих на ЦД і ХХН відповідно до найсучасніших рекомендацій. ADA та KDIGO пропонують чіткі вказівки щодо вибору та пріоритетності терапії. Цукрознижувальними засобами першої лінії для більшості пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН є метформін з огляду на його добре вивчену безпеку й ефективність у досягненні цілей глікемії, а також інгібітор SGLT2 з урахуванням його доведеного позитивного впливу на прогноз.

Джерело: de Boer I.H., Khunti K., Sadusky T. et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care. 2022 Oct 3: dci220027. doi: 10.2337/dci22-0027.

Підготував ***Ігор Петренко***

ЗМІСТ

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Mahonia aquifolium: нове топічне лікування псоріазу та сухих шкірних висипань з утворенням лусочок 20

Атопічний дерматит крізь призму порушення лімфодренажу: можливості підвищення ефективності та безпеки лікування

Т.Л. Можина 24

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Ефективність мефенамінової кислоти в комбінації зі стандартною терапією в лікуванні COVID-19 порівняно зі стандартною терапією: рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження

J. Guzman-Esquivel, H.R. Galvan-Salazar та ін. 28-29

Досвід застосування синдромно-патогенетичної терапії у пацієнтів із постковідним синдромом

О.А. Голубовська, О.А. Галушко 30-32

Ефективність і безпека інозину пранобексу в лікуванні пацієнтів із COVID-19 34-35

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Карбоцистеїн у лікуванні розладів дихальних шляхів: більше ніж муколітик 38-39

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Неоптимальні результати хірургії катаракти. Аналіз причин

І.В. Шаргородська 42

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Характеристика лабораторних методів діагностики вовчакового антикоагулянту

О.О. Мельник 44

НОВИНИ МОЗ

Екстрена медична допомога: підготовка до роботи в умовах знеструмлення

У Міністерстві охорони здоров'я (МОЗ) України відбулася нарада з керівниками структурних підрозділів із питань охорони здоров'я обласних, Київської міської військових адміністрацій і центрів екстреної медичної допомоги (ЕМД) та медицини катастроф щодо умов роботи служби екстреної допомоги в умовах знеструмлення та перебоїв з газо- та теплопостачанням.

«Наразі всі центри та диспетчерські екстреної медичної допомоги та медицини катастроф забезпечені альтернативними джерелами живлення. На місцях проводиться оптимізація приміщень медичних закладів задля забезпечення палат теплом на випадок відключень електроенергії. Окремо працюємо над алгоритмами забезпечення бригад екстренки альтернативними каналами зв'язку», – зазначив міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.

Разом із тим важливо, щоб у кожному регіоні місцева влада, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я військових адміністрацій спільно з керівництвом центрів ЕМД активно сприяли доступності екстреної медичної допомоги для пацієнтів. Міністр наголосив, що в умовах відсутності зв'язку варто заздалегідь подбати про те, щоб населення знало альтернативні способи виклику бригади швидкої допомоги, де знаходиться найближча лікарня тощо. Також варто розглянути ідею поширення контактів та адрес найближчих лікарень, пунктів базування бригад ЕМД, резервних номерів екстреної медичної допомоги у нещодавно створених Пунктах незламності. Такі рішення сприятимуть доступності медичної допомоги для всіх, хто її потребує. Крім цього, варто пропрацювати поширення алгоритму дій на випадок потреби в медичній допомозі та відсутності зв'язку серед організованих професійних колективів, ОСББ, соціальних закладів тощо.

«Маємо мінімізувати ситуації, за яких пацієнта можна було б урятувати, але завадила відсутність зв'язку. Наша головна відмінність від країни-терориста полягає в тому, що нам важливе кожне життя, тому закликаю використати всі ресурси та механізми інформування населення про роботу екстренки в умовах відсутності зв'язку та електроенергії», – підсумував Віктор Ляшко.

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

Лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу: консенсусний звіт ADA/EASD (2022)

Американська діабетична асоціація (ADA) та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) випустили оновлений консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперглікемією на тлі цукрового діабету (ЦД) 2 типу.

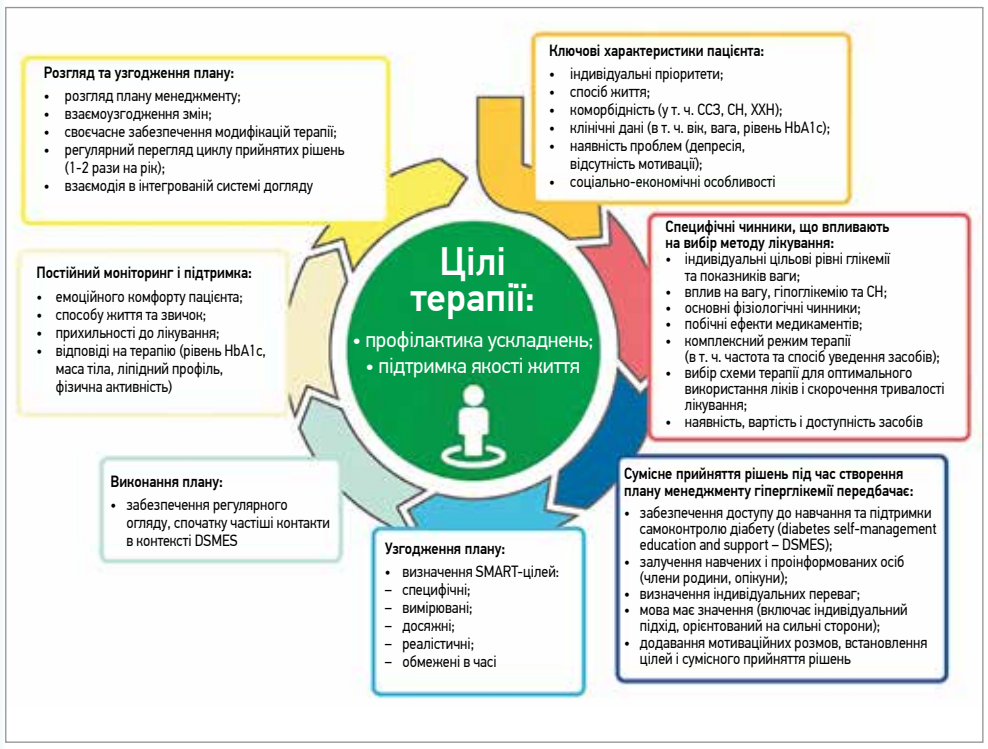


Рис. 1. Цикл прийняття рішень для персоніфікованого менеджменту глікемії при ЦД 2 типу

Фундаментальними аспектами менеджменту при ЦД 2 типу залишаються модифікація способу життя, медикаментозна терапія, психологічна підтримка та навчання пацієнта навичкам самоконтролю. Сьогодні в управлінні гіперглікемією з'являється дедалі більше можливостей, але сам процес прийняття рішень, як для провайдерів медичних послуг, так і для пацієнтів, можуть ускладнювати зростання кількості методів цукрознижувальної терапії та нові дані про переваги й ризики кожного із цих методів, що постійно з'являються. Консенсусний звіт ADA/EASD (2022) містить дані, що ґрунтуються на великій кількості нових доказів високої якості, потрібних для успішної клінічної практики. Нижче наведено загальні положення з розділів, які стосуються засобів і методів цукрознижувальної терапії.

ЦД 2 типу є хронічним комплексним захворюванням, і його лікування потребує багатофакторної поведінкової й фармакологічної корекції, щоб запобігти або відстрочити ускладнення та зберегти якість життя (рис. 1). Комплексний підхід до терапії ЦД передбачає: контроль рівня глюкози в крові, маси тіла, серцево-судинних чинників ризику, супутніх захворювань і ускладнень. Ретельне врахування соціальних детермінант здоров'я й уподобань людей, які живуть із діабетом, має сприяти індивідуалізації цілей і стратегій лікування.

У цьому консенсусному звіті розглядаються підходи до контролю рівня глюкози в крові в невагітних дорослих із ЦД 2 типу. Принципи та підхід до досягнення цього узагальнено на рисунку 1. Ці рекомендації зазвичай не застосовуються до осіб із діабетом через інші причини, як-от моногенний діабет, вторинний діабет і ЦД 1 типу, або до дітей.

Обґрунтування, важливість і контекст цукрознижувальної терапії

Фундаментальні аспекти лікування діабету включають сприяння здоровій поведінці за допомогою лікувальної дієтологічної терапії, фізичної активності та психологічної підтримки, а також контролю маси тіла й консультування щодо зловживання тютюном за потреби. Це все часто надається в контексті навчання й підтримки самоконтролю діабету. Продемонстровано переваги застосування агоністів рецептора

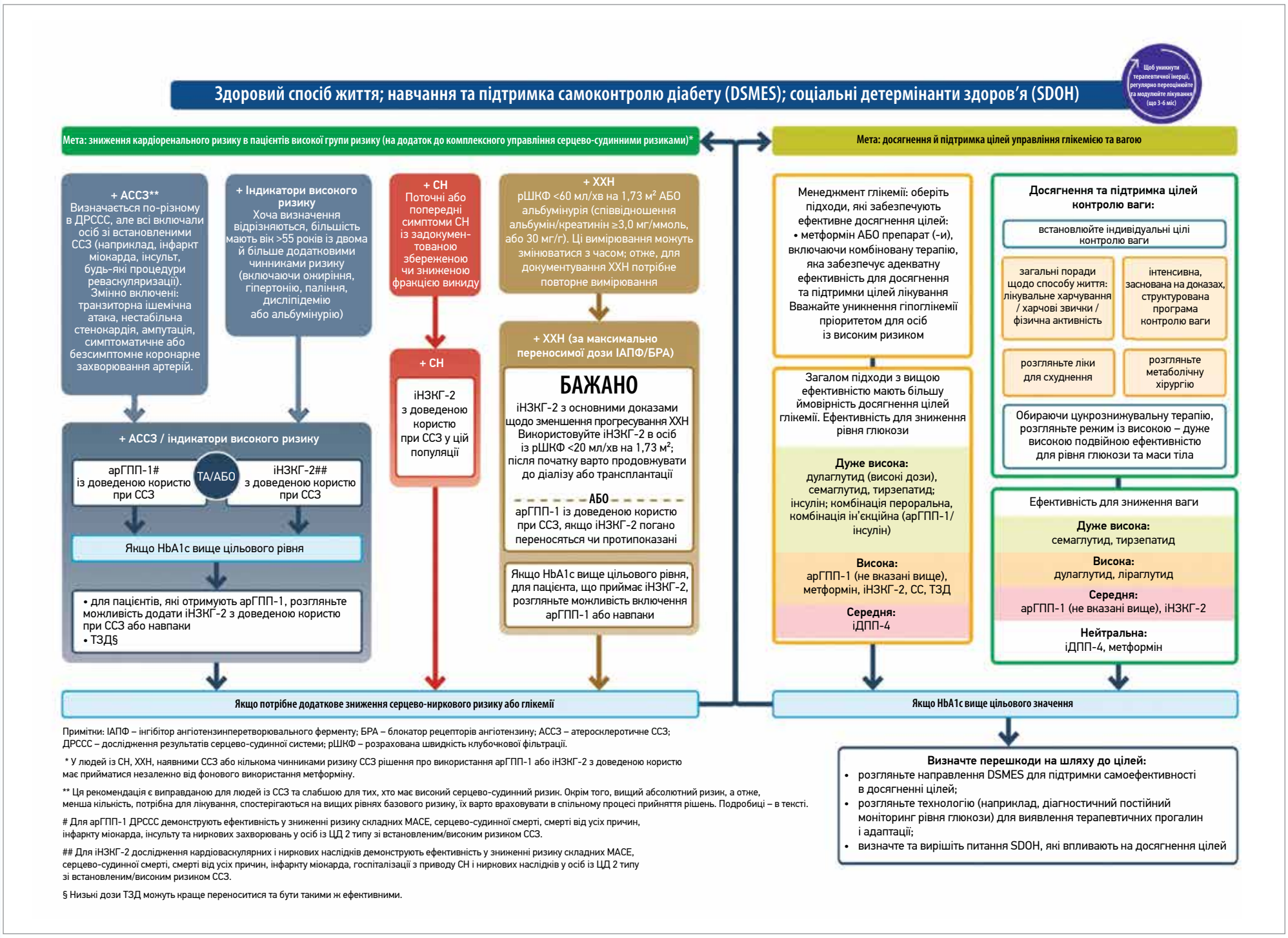


Рис. 2. Використання цукрознижувальних ліків у менеджменті цукрового діабету 2 типу

глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКГ-2) для осіб високого ризику з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), серцевою недостатністю (СН) або хронічною хворобою нирок (ХХН).

Цілі глікемічного лікування мають бути обрані індивідуально, враховуючи молодший вік (тобто <40 років), ризик ускладнень і супутні захворювання, а також вплив цих особливостей на ризик побічних ефектів терапії.

Сучасні принципи та підходи до персоніфікованої допомоги при діабеті (рис. 1) передбачають оцінку ключових характеристик і переваг для визначення індивідуальних цілей і стратегій лікування.

Зниження ваги як мета лікування

Зменшення маси тіла переважно розглядають як стратегію покращення рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) і зниження ризику ускладнень, пов'язаних із вагою. Проте нещодавно було визначено, що втрата ваги на 5-15% має бути основною метою лікування для багатьох людей, які живуть із ЦД 2 типу. Більша втрата ваги дає кращі результати. Втрата ваги на 5-10% покращує метаболізм, на 10-15% або більше – може мати ефект модифікації захворювання та сприяти ремісії діабету.

Моніторинг глікемії

Ефективність управління глікемією насамперед оцінюється шляхом визначення рівня HbA_{1c}. Для більшості пацієнтів із мікросудинними ускладненнями й очікуваною тривалістю життя 10 років цільовим варто вважати рівень HbA_{1c} ≤7%. При визначенні індивідуальних рівнів HbA_{1c} потрібно враховувати їхню варіабельність і відхилення від середніх значень істинної глікемії пацієнта в певних етнічних групах, а також у разі станів, пов'язаних із патологією еритроцитів.

Регулярний самоконтроль глікемії є найбільш важливим для пацієнтів, які приймають інсулін. У людей із ЦД 2 типу, що не перебувають на інсулінотерапії, постійний самоконтроль глікемії має обмежену клінічну користь через потребу в додаткових навичках і вартість тестів. Проте моніторинг глікемії (особливо в поєднанні з психологічною підтримкою та навчанням) у деяких випадках може мати мотивувальний вплив на пацієнтів у контексті необхідності модифікації терапії та способу життя.

Оцінка серцево-судинного статусу

Основна причина смерті пацієнтів із ЦД 2 типу – атеросклеротичні ССЗ. ЦД сам собою є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ, а більшість хворих мають і додаткові чинники, як-от артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, ХХН, низька фізична активність, куріння.

Для визначення терапевтичного підходу першим кроком консенсус ADA/EASD (2022) пропонує оцінку серцево-судинного статусу в контексті комплексного управління ризиками розвитку ССЗ, запобігання або уповільнення прогресування ускладнень ЦД 2 типу та підтримання якості життя пацієнтів. Переваги контролю чинників ризику атеросклеротичних ССЗ продемонстровано в численних дослідженнях. Терапевтичні підходи до пацієнтів із СН й атеросклеротичними ССЗ представлено в рекомендаціях окремими алгоритмами.

Пацієнтам із ЦД 2 типу зі встановленим атеросклеротичним ураженням серця та судин як додаткову терапію призначають препарат із доведеною ефективністю щодо зниження кардіоваскулярного ризику та смертності від ССЗ.

Препарати для зниження рівня глюкози

Серцево-ниркові захисні цукрознижувальні препарати

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

іНЗКГ-2 – це пероральні препарати, які знижують рівень глюкози в плазмі шляхом посилення екскреції глюкози із сечею. Вони мають проміжну та високу глікемічну ефективність із нижчою глікемічною ефективністю при нижчій ШКФ. Проте сфера їх використання значно розширилася з огляду на дослідження серцево-судинних і ниркових наслідків. Дослідження продемонстрували їхню ефективність у зниженні ризику МАСЕ, серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, госпіталізації з приводу СН і смертності від усіх причин, а також покращення ниркових наслідків в осіб із ЦД 2 типу з високим ризиком ССЗ.

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

арГПП-1 посилюють глюкозозалежну секрецію інсуліну, уповільнюють випорожнення шлунка, стримують підвищення глікемії після їди та знижують апетит і масу тіла. Крім покращення рівня HbA_{1c} у дорослих із ЦД 2 типу, деякі арГПП-1 також було схвалено для зниження ризику МАСЕ у дорослих:

- зі встановленими ССЗ (дулаглутид, ліраглутид і підшкірний семаглутид);
- із численними серцево-судинними чинниками ризику (дулаглутид).

арГПП-1 забезпечують відчуття насичення, сприяючи зменшенню споживання їжі. Найбільш частими небажаними явищами є побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання та діарея), які можуть виникати на початку лікування й підвищення дози та зменшуються

Продовження на стор. 14.

VICTOZA®
ВІКТОЗА® ліраглутид

Три доведені переваги Віктоза®

Зниження кардіо-васкулярних ризиків[1, 2]

Суттєве зниження HbA_{1c}[3-9]

Істотне зниження маси тіла[3-9]

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

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

Реєстраційне посвідчення № UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017.
Склад: *діюча речовина:* liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; *допоміжні речовини:* натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол,натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих, підлітків та дітей віком від 10 роківяк доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. ***Спосіб застосування та дози.*** Дозування Для поліпшення переносимось з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза -0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. *Спосіб введення* Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. ***Побічні реакції.*** Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно і з сульфонілсечовиною. Порушення метаболізму і живлення. Розлади нервової системи. Розлади травної системи. Розлади серцево-судинної системи. Розлади імунної системи. Інфекції та інвазії. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Розлади з боку печінки та жовчних проток. Лабораторні дослідження. Термін придатності. 3О місяців. Після першого застосування - 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°С - 8°С) подалі від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°С або в холодильнику (2°С - 8°С).Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордіск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду.** 20.01.2021

а. Під "Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу мається на увазі лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих. ADA — American Diabetes Association; арГПП-1 — агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.
*Ново Нордіск. ** Віктоза®. *** Інформацію подано скорочено.

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

Посилання:

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

UA22VZ00012

novo nordisk®*

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

VICTOZA®**
ВІКТОЗА® ліраглутид

Лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу: консенсусний звіт ADA/EASD (2022)

Продовження. Початок на стор. 12.

із часом. Тому рекомендується поступове титрування дози для пом'якшення цих небажаних явищ.

Деякі інші цукрознижувальні препарати

Метформін

Через високу ефективність у зниженні HbA_{1c}, мінімальний ризик гіпоглікемії при застосуванні як монотерапії, потенціал помірної втрати ваги, хороший профіль безпеки та низьку вартість метформін традиційно рекомендований як цукрознижувальна терапія першого ряду для лікування ЦД 2 типу. Проте варто зазначити, що переваги арГПП-1 та іНЗКГ-2 для серцево-судинних і ниркових наслідків не залежали від застосування метформіну, тому ці препарати слід розглядати людям зі встановленим або високим ризиком ССЗ, СН або ХХН незалежно від застосування метформіну.

Інсулінотерапія

Основною перевагою інсулінотерапії є дозозалежне зниження глікемії в широких межах. Недоліки (крім гіпоглікемії) включають збільшення ваги, потребу в ін'єкціях і частому титруванні дози, постійний моніторинг глікемії. Також ефективність застосування інсуліну сильно залежить від його належного використання, що потребує навчання пацієнтів спеціальним навичкам, корекції дози залежно від дієти, ваги та фізичної активності. Терміни та спосіб уведення інсуліну (включаючи дозу) більше впливають на можливий розвиток несприятливих ефектів, аніж структурні відмінності його аналогів. У разі потреби застосування інсуліну призначають переважно його базальні аналоги. У відповідних розділах консенсусного звіту містяться докладні алгоритми інтенсифікації терапії із застосуванням інсуліну.

Комбінована терапія

Комбінація базального інсуліну з арГПП-1 забезпечує більшу ефективність зниження глікемії, ніж монокомпонентна терапія, з меншим збільшенням ваги та нижчою частотою гіпоглікемії, ніж при інтенсифікованих схемах інсуліну, та кращою переносимістю з боку шлунково-кишкового тракту, ніж тільки арГПП-1. У дослідженнях за участю людей із ЦД 2 типу, недостатньо контрольованим за допомогою базального інсуліну або арГПП-1, перехід на фіксовану комбінацію базального інсуліну й арГПП-1 продемонстрував значне покращення рівня глюкози в крові та досягнення цільових показників глікемії з меншою кількістю випадків гіпоглікемії, ніж у разі застосування лише базального інсуліну.

Комбінована терапія має кілька потенційних переваг, включаючи:

1) підвищену тривалість глікемічного ефекту;

2) одночасний вплив на різні патофізіологічні процеси, характерні для ЦД 2 типу;

3) позитивний вплив на комплаєнс;

4) додаткові клінічні переваги (наприклад, контроль глікемії та маси тіла з урахуванням профілю серцево-судинного ризику).

Перед призначенням інсуліну слід розглянути питання про застосування арГПП-1, якщо це можливо. Ці препарати дозволяють досягти цільових показників глікемії з меншим ризиком гіпоглікемії та збільшення ваги, ніж при застосуванні інсуліну.

Дослідження GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes)

Започатковане в 2013 році багатоцентрове відкрите рандомізоване контрольоване дослідження «Підходи до зниження рівня глікемії при діабеті: порівняльна ефективність» (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes – GRADE) проводилося в 36 дослідницьких центрах США. В ньому порівнювались 4 основні препарати для лікування ЦД 2 типу в комбінації з метформіном. Основні результати були опубліковані в двох статтях у The New England Journal of Medicine. Дослідження фінансувалося Національним інститутом діабету, захворювань органів травлення та нирок (NIDDK), що є частиною Національного інституту здоров'я (NIH).

У дослідженні взяли участь 5047 осіб із ЦД 2 типу, які вже приймали метформін. Учасники були випадковим чином розподілені в одну з 4 груп лікування. Три групи приймали метформін і ліки, які підвищують рівень інсуліну: ситагліптин, ліраглутид або глімепірид. Четверта група приймала метформін та інсулін гларгін U-100 – інсулін тривалої дії.

Дослідники виявили, що з-поміж 4 препаратів, схвалених Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) для підтримання рівня глюкози в крові в рекомендованому діапазоні, інсулін гларгін і ліраглутид мали найкращі результати. Основним результатом був час до досягнення початкового рівня HbA_{1c} ≥7%. Інсулін гларгін і ліраглутид були значно ефективнішими для досягнення та підтримання цільових показників HbA_{1c}.

В осіб, які отримували ліраглутид, час утримання адекватного контролю глікемії (HbA_{1c} ≤7%) був найдовшим серед препаратів порівняння:

- на 21 день більше, ніж для інсуліну гларгін;
- на 72 дні більше, ніж для глімепіриду;
- на 185 днів більше, ніж для ситагліптину.

Дослідження також розглядало вплив лікування на розвиток ССЗ, пов'язаних з діабетом. Дослідники виявили, що учасники групи ліраглутиду найменш схильні до ССЗ у порівнянні з іншими групами.

Крім того, учасники всіх груп лікування схудли. Протягом 4 років люди в групах ліраглутиду та ситагліптину втратили більше ваги (в середньому 3,16 та 1,81 кг відповідно), ніж у групах гларгіну та глімепіриду (менше 0,91 кг).

Менеджмент гіперглікемії при ЦД 2 типу. Консенсусний звіт ADA та EASD, 2022 р.

Консенсусний звіт узагальнює велику кількість нещодавніх доказів, аби спростити для лікарів-практиків прийняття клінічних рішень і зосередити їхні зусилля на наданні цілісної персоніфікованої допомоги.

Принципи медичної допомоги при ЦД 2 типу

Усім пацієнтам із ЦД 2 типу треба запропонувати доступ до поточних програм навчання та підтримання самоконтролю діабету.

Під час вибору глюкозознижувальних препаратів особливої уваги потребує оптимізація прихильності до лікування.

Медична дієтотерапія зосереджена на визначенні та формуванні стійких здорових дієтичних звичок і рекомендована для досягнення метаболічних цілей та цільової маси тіла.

Цілі SMART є більш ефективними для модифікації способу життя, ніж загальні рекомендації.

Фізична активність покращує глікемічний контроль і має бути важливим компонентом менеджменту ЦД 2 типу.

Спосіб життя та здорова поведінка при ЦД 2 типу

Дорослі з ЦД 2 типу повинні мати регулярну фізичну активність (>150 хв/тиж аеробної активності середньої та високої інтенсивності), їх слід мотивувати скорочувати тривалість сидіння та часто робити перерви під час сидіння.

Аеробну активність треба доповнювати тренуваннями на опір, гнучкість та/або баланс 2-3 рази на тиждень. Тренування балансу особливо корисне для літніх людей та осіб з обмеженою рухливістю / поганою фізичною витривалістю.

Втрата маси тіла завдяки здоровій поведінці може сприяти зниженню рівня глюкози в крові та зменшити інші фактори ризику, пов'язані із ССЗ.

Цілі лікування ЦД покликані запобігти ускладненням або відтермінувати їх розвиток та оптимізувати якість життя.

Ключові оновлення 2022

Наголошується на цілісному персоніфікованому та більш інтенсивному лікуванні; щоб уникнути терапевтичної інертності, слід розглядати призначення комбінованої терапії із самого початку лікування.

Досягнення та підтримання цільових показників глікемії і маси тіла однаково важливі, їх слід оцінювати одночасно з серцево-нирковим ризиком.

Метформін більше не є терапією першої лінії для всіх пацієнтів, оскільки використання арГПП-1 та іНЗКТГ-2 для осіб із встановленим АССССЗ або з декількома факторами ризику ССЗ слід розглядати не лише незалежно від початкового та цільового рівнів HbA_{1c}, а й незалежно від застосування метформіну.

Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання при ЦД 2 типу

В осіб зі встановленим АССССЗ слід використовувати арГПП-1 із доведеною користю для зниження ризику великих несприятливих серцевих подій або іНЗКТГ-2 з доведеною користю для зниження ризиків великих несприятливих серцево-судинних подій, госпіталізації з приводу СН та прогресування ХХН.

В осіб без встановлених ССЗ, але з кількома факторами ризику (вік ≥55 років, ожиріння, артеріальна гіпертензія, куріння, дисліпідемія, альбумінурія) можна використовувати арГПП-1 з доведеною користю для зниження ризику великих несприятливих серцево-судинних подій або іНЗКТГ-2 з доведеною користю для зниження ризиків великих несприятливих серцево-судинних подій, госпіталізації з приводу СН та прогресування ХХН.

В осіб зі встановленим ССЗ або кількома факторами ризику ССЗ рішення про використання арГПП-1 або іНЗКТГ-2 з доведеною користю ухвалюється незалежно від фонового використання метформіну або початкового рівня HbA_{1c}.

Аналіз окремих компонентів великих несприятливих серцево-судиннних подій показав, що застосування арГПП-1 знижувало всі три наслідки з вираженішим впливом на інсульт, дещо меншими впливами на серцево-судинну смерть та інфаркт міокарда. Натомість використання іНЗКТГ-2, хоча й знижувало серцево-судинну смертність, мало нейтральний вплив на інсульт.

Загалом вибір ліків для покращення серцево-судинних і ниркових наслідків не має відрізнятися в літніх осіб або залежно від статі.

Серцева недостатність при ЦД 2 типу

В осіб із СН зі збереженою або зниженою фракцією викиду лівого шлуночка слід застосовувати іНЗКТГ-2, оскільки вони покращують наслідки щодо СН та нирок.

В осіб із СН можна розглянути призначення арГПП-1, якщо потрібні додаткове зниження кардіоренального ризику ризику або контроль глікемії.

Хронічна хвороба нирок при ЦД 2 типу

В осіб із ХХН та рШКФ ≥20 мл/хв/1,73 $м^2$ і відношенням альбумін/креатинін сечі >3,0 мг/ммоль (>30 мг/г) потрібно розпочати лікування іНЗКТГ-2 з доведеною користю для зниження ризику прогресування ХХН.

Якщо таке лікування погано переноситься або протипоказане, можна розглянути призначення арГПП-1 з доведеною користю для серцево-судинних наслідків для зниження ризику великих несприятливих серцево-судинних подій; лікування треба продовжувати, доки не буде показана замісна ниркова терапія. Прийом арГПП-1 також рекомендований таким пацієнтам, якщо на фоні лікування іНЗКТГ-2 показники HbA_{1c} перевищують цільові значення

В осіб із ХХН іНЗКТГ-2 та арГПП-1 знижують ризик великих несприятливих серцево-судинних подій незалежно від рШКФ.

У людей із ХХН іНЗКТГ-2 також знижують ризики госпіталізації з приводу СН та прогресування ХХН (включаючи з термінальною стадією хвороби нирок).

Важливе доповнення: ліраглутид (Віктоза®) став першим неінсуліновим препаратом, затвердженим для лікування ЦД 2 типу в дітей. 2019 року Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалило застосування препарату Віктоза® для лікування педіатричних пацієнтів віком від 10 років із ЦД 2 типу. Невдовзі препарат Віктоза® було затверджено для використання в дітей та підлітків віком від 10 років із ЦД 2 типу Європейським агентством із лікарських засобів (EMA).

В Україні офіційно зареєстрованим ліраглутидом є також препарат Віктоза®, показанням для застосування якого є:

– недостатньо контрольований ЦД 2 типу в дорослих, підлітків і дітей віком від 10 років як доповнення до дієти та фізичних вправ;

– у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або наявність протипоказань;

– у комбінації з іншими засобами для лікування діабету.

Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022; dci220034.

ПРЕСРЕЛІЗ

«Ново Нордіск Україна» запускає марафон здоров'я «ДіаРуханка» за участю відомих експертів

До Всесвітнього дня боротьби із цукровим діабетом, котрий щорічно відзначають 14 листопада, медична компанія «Ново Нордіск Україна» започаткувала новий проєкт, який має на меті допомогти людям із цукровим діабетом сформувати звичку підтримувати здоровий та рухливий спосіб життя.

За даними діабетичних асоціацій, регулярна фізична активність зменшує ризик захворіти на діабет 2 типу, допомагає знизити вагу, компенсувати хворобу та покращує загальний стан здоров'я. Марафон «ДіаРуханка» створений передусім для людей, котрі мають цукровий діабет, переддіабет, зайву вагу, ожиріння та хочуть піклуватися про своє здоров'я.

Впродовж місяця фітнес-тренерка Ксенія Літвінова та лікарка-ендокринолог Анастасія Соколова ділитимуться порадами, корисною інформацією, проводитимуть тренування та прямі ефіри, де відповідатимуть на запитання, а також даватимуть учасникам завдання для підтримання здорового способу життя. Найактивніші учасники зможуть взяти участь у розіграші подарунків.

Долучитися до марафону здоров'я **«ДіаРуханка»** можна, скориставшись цим QR-кодом.

«Ми розуміємо, що висока тривожність і постійний стрес останнім часом все більше стають на заваді здоровому способу життя багатьох українців. Саме тому хочемо підтримати, підказати і продемонструвати, що мінімальні фізичні навантаження доступні кожному і здатні значно покращити загальне самопочуття. Питання, що стосуються здоров'я, не можна відкладати. Аби вистояти, перемогти, а потім відбудовувати країну, ми маємо бути перш за все здорові. Експертки марафону «ДіаРуханка» допоможуть учасникам розібратися, як збільшити фізичну активність, правильно харчуватися та піклуватись про себе», – розповів **генеральний директор «Ново Нордіск Україна» Владислав Мороз**.

Розвитку цукрового діабету 2 типу, а також численним ускладненням хвороби можна запобігти, якщо дотримуватись здорового способу життя. За даними Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), фізичні навантаження помірної інтенсивності знижують показники глюкози в крові, артеріального тиску, глікованого гемоглобіну, ліпідів крові, рівень депресії, покращують якість життя та фізичну функцію.

«Я підготувала цікаві факти про спосіб життя при цукровому діабеті і буду супроводжувати учасників протягом 30 днів. Ми навчимося правильно і смачно харчуватися, з'ясуємо все, що потрібно знати про глікемічний індекс продуктів, та визначимо, які показники потрібно контролювати при діабеті, окрім рівня цукру в крові. Гарантую, що на учасників чекає багато змін у собі, які їм обов'язково сподобаються», – поділилась **лікарка-ендокринолог Анастасія Соколова.**

Марафон здоров'я передбачає легкі, але доведено ефективні фізичні навантаження. Наприклад, 5-6 хвилин швидкої інтенсивної ходьби на день збільшують очікувану тривалість життя приблизно на 4 роки. А вправи з опором, тобто будь-яка діяльність, яка використовує власну масу тіла людини або діє проти опору, покращують чутливість до інсуліну.

«Впродовж марафону «ДіаРуханка» ми з учасниками будемо виконувати щоденні челенджі – нескладні завдання для покращення фізичної форми та тренуватися онлайн. Для цього зовсім не потрібна попередня спортивна підготовка. Я розробила таку програму занять, яка під силу кожному. Тому будемо займатись спортом із задоволенням. За свої 25 років тренерства я переконалася сама й можу вас запевнити, що рух – це і є життя», – зазначила **фітнес-тренерка Ксенія Літвінова.**

Крім того, організатори передбачили для учасників можливість відслідковувати свій прогрес, а також знаходити однодумців та обмінюватись враженнями.

Про проєкт «ДіаРуханка»

Проєкт реалізується в рамках міжнародної програми державно-приватного партнерства «Міста долають діабет», яка прагне зупинити поширення цукрового діабету. Нині в Україні близько 3,5 млн людей живуть із діабетом, але лише 1,2 млн знають про свій діагноз та отримують лікування.

Запізно виявлений і несвоєчасно лікований цукровий діабет є серйозним фактором ризику розвитку таких важких ускладнень, як серцево-судинні захворювання, ретинопатія, нефропатія, ампутації нижніх кінцівок тощо. Діабет і його ускладнення впливають на якість життя людей, систему охорони здоров'я та суспільство.

Саме тому 2014 року в Данії запустили ініціативу «Міста долають діабет», аби контролювати та припинити поширення діабету й ожиріння у містах. Започаткували її Центр діабету Steno в Копенгагені, Університетський коледж Лондона (UCL) та компанія Novo Nordisk. Програма діє в 40 містах світу і охоплює понад 200 мільйонів людей.

У листопаді 2021 року вперше в Україні до програми приєднався Київ. «Ново Нордіск Україна» підписала з КМДА та Посольством Данії в Україні протокол про співпрацю, аби об'єднати зусилля для боротьби проти діабету в Києві.

Про компанію Novo Nordisk

Компанія Novo Nordisk – провідна світова медична компанія, заснована в 1923 році зі штаб-квартирою в Данії. Наша мета – сприяти змінам для подолання діабету та інших серйозних хронічних захворювань, як-от ожиріння, рідкісні порушення згортання крові та ендокринної системи. Ми робимо це завдяки інноваційним науковим досягненням, розширюючи доступ до наших ліків та працюючи над тим, щоб запобігти та врешті вилікувати ці хвороби. У компанії Novo Nordisk працює близько 49 300 співробітників у 80 країнах, а продукція доступна приблизно в 170 країнах. Для отримання додаткової інформації відвідайте: https://www.novonordisk.ua, Facebook, Twitter, LinkedIn, YouTube.

UA22NNM00011

[1] https://diabetes.org, https://www.easd.org

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

58-й конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету

В.О. Сергієнко

Із 19 по 23 вересня в м. Стокгольм (Швеція) відбувся 58-й конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD). Щорічна зустріч EASD є однією з найочікуваніших подій у світі діабетології, оскільки наукова програма передбачає >1200 доповідей та презентацій щодо останніх результатів фундаментальних і клінічних досліджень. Ця грандіозна подія об'єднала >15 000 делегатів із різних куточків світу (130 країн).

Уперше після 2 років онлайн-зустрічей під час пандемії конгрес проведено в гібридному форматі, що забезпечило можливість участі для широкого кола науковців і практичних лікарів-ендокринологів.

Науково-програмний комітет доклав усіх зусиль, розробивши програму, яка охопила останні події та новини в різних галузях досліджень цукрового діабету (ЦД) і асоційованих з ним ускладнень. На конгресі в синхронному режимі працювали 9 офлайн-секцій; було охоплено широкий спектр тематики під час проведення симпозіумів, лекцій, усних дискусій, а також паралельно працювала спеціальна платформа онлайн-навчання.

Під час роботи конгресу відбулися презентація і обговорення консенсусу Американської діабетичної асоціації (ADA) й EASD Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes (2022). ADA та EASD скликали групу науковців для оновлення попередніх консенсусних заяв щодо лікування гіперглікемії при ЦД 2 типу в дорослих. Цільовою аудиторією є професійні медичні працівники, які надають допомогу хворим на ЦД у США та Європі. Систематичний аналіз результатів багатоцентрових рандомізованих клінічних випробувань із 2018 року надав поштовх для написання нових рекомендацій. Консенсус ADA/EASD (2022) додатково акцентує увагу на питаннях соціальних детермінант здоров'я, системи охорони здоров'я та фізичної активності, в т. ч. годин сну. Особлива увага зосереджена на контролі маси тіла як частини цілісного підходу до лікування ЦД. Аналіз результатів досліджень ефективності застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), в т. ч. оцінка підгруп, дозволив опрацювати нові рекомендації щодо особливостей кардіоренального захисту в хворих на ЦД 2 типу і високого ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ), діабетичної хронічної хвороби нирок (ХХН). Після стислого переліку узгоджених рекомендацій надаються практичні поради щодо впровадження.

Традиційно, ґрунтуючись на результатах масштабних клінічних досліджень, оновлено алгоритм індивідуалізованого глікемічного контролю ЦД 2 типу, який охарактеризовано як цілісний персоніфікований підхід. Основними цілями є попередження ускладнень ЦД та оптимізація якості життя.

Увагу клініцистів акцентовано на необхідності ухвалення комплексу рішень для індивідуалізованого глікемічного контролю при ЦД 2 типу, що дозволяє обрати оптимальний підхід та уникнути терапевтичної інертності. Зокрема, доцільним вважається зупинитися на моментах, які необхідно періодично переглядати, що забезпечить реалізацію принципу циклічності.

Оцінка основних особистісних характеристик:

- особисті пріоритети;
- поточний спосіб життя та здорові звички;
- супутні захворювання (зокрема, серцево-судинні захворювання (ССЗ), ХХН, серцева недостатність, СН);
- клінічні характеристики (зокрема, вік, глікований гемоглобін A_{1c} (HbA_{1c}), маса тіла);
- деякі проблеми (як-от мотивація, депресія, когнітивні функції);
- соціальні детермінанти здоров'я.

Розгляд специфічних чинників, що впливають на обрання терапії:

- індивідуалізована глікемічна мета та цільова маса тіла;
- вплив на масу тіла, розвиток гіпоглікемій і кардіоренальний захист;
- профілі побічних ефектів лікарських засобів (ЛЗ);
- складність режиму лікування (тобто частота, спосіб застосування);
- обрання режиму для оптимізації застосування ЛЗ і зниження частоти припинення терапії;
- доступність, вартість та наявність ЛЗ.

Використання процесу спільного ухвалення рішень для створення плану лікування:

- забезпечення доступу до DSMES (навчання та підтримка самоконтролю ЦД);
- залучення до процесу спільного ухвалення рішень освіченої та поінформованої особи / родини хворого / особи, яка доглядає за пацієнтом;
- аналіз особистих уподобань;
- спосіб подання інформації (використовуйте формулювання, орієнтовані на пацієнта, на переваги та розширення можливостей);
- використання мотиваційного консультування, визначення цілей та спільне ухвалення рішень.

Узгодження плану лікування:

- визначення SMART-цілей:
  - конкретні;
  - вимірювані;
  - досяжні;
  - реалістичні;
  - обмежені в часі.

Запровадження плану лікування

Забезпечення регулярного перегляду; навчання та підтримка самоконтролю ЦД на початку лікування, запровадження плану лікування може потребувати частіших контактів.

Забезпечення постійної підтримки та контролю:

- емоційного благополуччя;
- способу життя та здорових звичок;
- переносимості ЛЗ;
- біологічного зворотного зв'язку, в т. ч. моніторинг глікемії / безперервний моніторинг глікемії (BGM/CGM), маси тіла, числа кроків за добу, HbA_{1c}, артеріального тиску, ліпідів.

Огляд та узгодження плану лікування:

- огляд плану лікування;
- взаємне узгодження змін;
- забезпечення своєчасного впровадження узгодженої корекції лікування для запобігання терапевтичної інерції;
- регулярне повторення циклу ухвалення рішень (щонайменше 1-2 р/рік);
- робота в єдиній системі медичного обслуговування.

Фармакологічна терапія ЦД

Медикаментозне лікування ЦД 2 типу залежить від наявності супутніх захворювань та хронічних ускладнень, їхнього перебігу, особливостей лікування і необхідності корекції маси тіла. Головною метою є зниження кардіоренального ризику в хворих на ЦД 2 типу з високим ризиком АССЗ, тому особлива увага звертається на обрання раціональної медикаментозної терапії, зокрема з кардіо- та ренопротекторними властивостями, контроль маси тіла і кардіоваскулярних чинників ризику.

Зокрема, для пацієнтів із СН, діагностованими АССЗ або декількома чинниками ризику ССЗ перевагу слід надавати арГПП-1 з доведеною користю при ССЗ та іНЗКТГ-2 з доведеною користю за ССЗ. При показниках HbA_{1c} поза межею цільових значень вважається доцільним використання комбінованого призначення препаратів вищезазначених груп і ТЗД у низьких дозах. Пацієнтам із ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2 та/або альбумінурія – альбумін/креатинін ≥3,0 мг/ммоль, 30 мг/г), які отримують максимально толерантні дози іАПФ/БРА II, бажано першочергове використання групи іНЗКТГ-2 з первинними доказами призупинення прогресування ХХН або арГПП-1 з доведеною користю при ССЗ (у випадках відсутності ефективності чи протипоказань для призначення іНЗКТГ-2).

Важливим є те, що рішення про використання арГПП-1 або іНЗКТГ-2 з доведеною користю в пацієнтів із СН, ХХН, діагностованими АССЗ або декількома чинниками ризику ССЗ слід ухвалювати незалежно від фонового використання метформіну. Крім того, спостерігаються більш високе абсолютне зниження ризику АССЗ, отже, й менша потреба в ЛЗ, необхідних для лікування.

Досягнення та підтримання цільових рівнів контролю глікемії та маси тіла

Перед призначенням медикаментозної терапії необхідно встановити індивідуальні цілі управління масою тіла:

- використати загальні поради щодо способу життя (лікувальне харчування / схеми харчування / фізична активність);
- запропонувати інтенсивну, засновану на доказах, структуровану програму контролю маси тіла.

Після цього варто розглянути необхідність призначення ЛЗ для схуднення або доцільність використання баріатричної хірургії.

Під час обрання цукрознижувальної терапії необхідно розглянути:

- режим лікування з подвійною ефективністю контролю рівня глюкози та маси тіла;
- ефективність цукрознижувальних засобів щодо контролю маси тіла: перевагу слід надавати препаратам із дуже високою ефективністю (семаглютид, тирзепатид); високу (дулаглютид, ліраглютид), проміжну ефективність мають арГПП-1 (не зазначені вище), іНЗКТГ-2, а нейтральну – інгібітори ДПП-4 та метформін.

Приємним є те, що цьогоріч науковим комітетом були відібрані роботи 2 авторських колективів з України; перша з них – Glycaemic variability is associated with diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes – виконана в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України (м. Київ) та в Національному університеті охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), представлена кандидатом медичних наук, доцентом Яною Саєнко під науковим керівництвом члена-кореспондента НАМН України, професора Бориса Микитовича Маньковського, а також робота Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: link between arterial stiffness, insulin resistance, melatonin and some vasoactive peptides, виконана у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького та в КНП Львівської обласної ради «Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр», представлена доктором медичних наук, професором Вікторією Сергієнко спільно з доктором медичних наук, професором Олександром Сергієнко.

Обговорення виступу з головою секції Autonomic rhythm професором Gerry Rayman (Велика Британія)

Організатори досягли своєї мети: «Діабетична спільнота змогла скористатися даними останніх досліджень та інноваціями в галузі ЦД незалежно від форми участі, наявної поточної невизначеності щодо правил зустрічі й подорожей усім світом.

НОВИНИ МОЗ

Штучний інтелект дозволяє віддалено аналізувати показники здоров'я вагітних українок

В умовах воєнного стану телемедичні технології все більше застосовуються в практичній діяльності лікарів. Це дозволяє забезпечити якісний і швидкий доступ до медичної допомоги в усіх куточках країни, особливо в регіонах, де обмежено доступ до вузькопрофільних спеціалістів, зокрема до отримання акушерсько-гінекологічних послуг.

У таких випадках телемедичні технології вже допомагали рятувати життя породіллям та новонародженим. Так, за допомогою віддаленого консультування на Миколаївщині успішно пройшли пологи в породіллі, яку не змогли доставити до лікарні через заборону окупантів та погрози розстрілу. Пологи приймала медсестра, консультуючись з акушером-гінекологом онлайн.

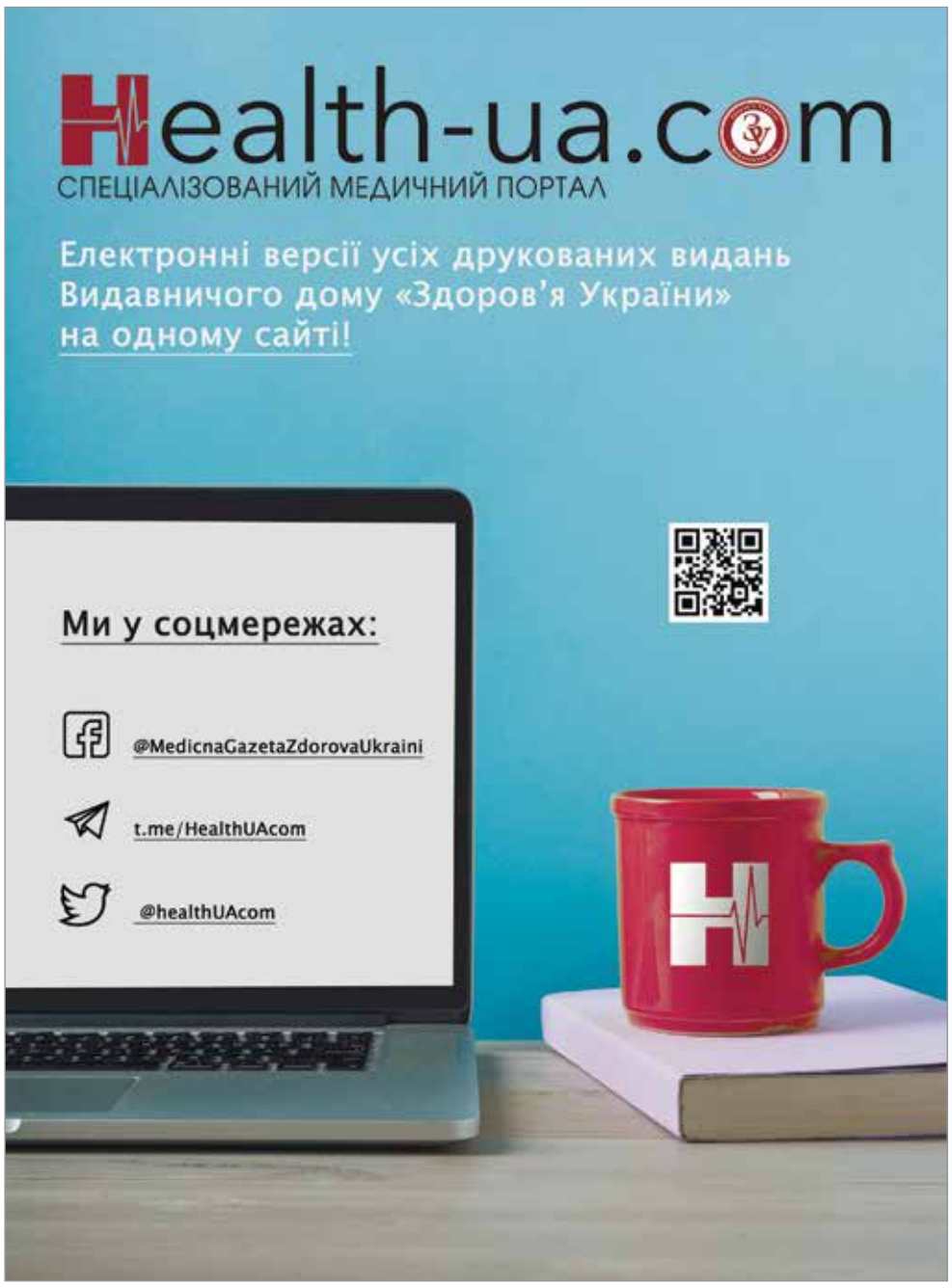
Вагітні – особлива категорія пацієнток, яка потребує постійного моніторингу стану здоров'я та оперативного реагування на зміни в його показниках. Телемедична платформа System Carebits за допомогою переносних портативних апаратів тококардіографії Sigmafon дозволяє проводити таку діагностику стану плода віддалено. На телефон встановлюється програмне забезпечення, з використанням технології бездротового зв'язку підключається девайс і відбувається визначення стану плода вагітної пацієнтки. Результати діагностики аналізує лікар за допомогою свого смартфона або ж за допомогою вебверсії телемедичної платформи. Працівники аналітичного відділу постачальника програмно-апаратного комплексу з використанням штучного інтелекту проводять аналіз отриманих діагностичних показників життєдіяльності плода та формують окремий аналітичний звіт із понад 30 параметрів.

«Сьогодні в умовах війни порушені комунікації між населеними пунктами, тому надзвичайно важливим та актуальним є динамічний контроль стану плода на відстані. Наш заклад отримав нові апарати діагностики. Це дало змогу проводити діагностику у віддаленому форматі, без фізичного прийому. Вважаю, що телемедицина має стати повноцінною складовою системи охорони здоров'я в Україні. Це дозволить забезпечити, зокрема, і динамічний нагляд за вагітними з групи ризику патології плода в домашніх умовах», – коментує лікар з Дніпропетровщини.

У рамках гуманітарної допомоги українські заклади охорони здоров'я отримали телемедичну платформу System Carebits, 300 портативних апаратів тококардіографії Sigmafon і необмежену кількість ліцензій для користувачів.

У проєкті беруть участь 180 закладів охорони здоров'я з усіх областей України. На сьогодні вже проведено понад 147 навчань для лікарів і фельдшерів, уже виконано щонайменше 300 консультувань.

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



Фамцикловір у лікуванні герпесвірусних інфекцій

Герпесвірусна інфекція залишається актуальною проблемою охорони здоров'я. Щорічно на генітальний герпес (ГГ) хворіють близько 500 тис. осіб. Насправді ця кількість є значно більшою, оскільки в більшості хворих інфекція залишається недіагностованою внаслідок частих субклінічних і атипових форм. Захворюваність на оперізувальний герпес (ОГ) у різних країнах становить від 0,4 до 1,6 випадку на 1000 осіб на рік у осіб віком до 20 років і від 4,5 до 11,8 випадку на 1000 осіб на рік – у старших вікових групах [1]. В основі терапії герпесвірусних інфекцій лежить застосування аномальних нуклеозидів, представлених чималою кількістю лікарських засобів. Зазвичай у таких випадках лікарі призначають усім відомий ацикловір, упускаючи з поля зору інноваційні препарати, що демонструють очевидні переваги. Насамперед це стосується фамцикловіру, ефективність якого було доведено численними експериментальними та клінічними дослідженнями.

Механізм дії та властивості фамцикловіру

Фамцикловір, як усі аномальні нуклеозиди, не має противірусної активності. Його трансформація в активний метаболіт відбувається внаслідок фосфорилювання вірусоспецифічним ферментом тимідинкіназою. У процесі копіювання вірусної ДНК псевдонуклеозиди вбудовуються в дочірні вірусні ДНК, що призводить до втрати їхньої нежиттєздатності. Оскільки фосфорилювання препаратів залежить від вірусної тимідинкінази й відбувається лише в інфікованих вірусом клітинах, синтез ДНК самої клітини не порушується [2]. Експериментальними дослідженнями було встановлено, що спорідненість вірусної тимідинкінази до фамцикловіру є приблизно в 100 разів вищою, ніж до ацикловіру. Це сприяє швидкому підвищенню внутрішньоклітинної концентрації кінцевого метаболіту фамцикловіру, що забезпечує швидкий противірусний ефект [3].

Уже через 2 год контакту із зараженими клітинами фамцикловір пригнічує синтез ДНК вірусу простого герпесу 1 типу (ВПГ-1) більш ніж на 90%. Пригнічення синтезу ДНК ВПГ-1 на тлі застосування ацикловіру за аналогічний період становить близько 50%. Ця особливість фамцикловіру є важливою для раннього впливу на герпетичну інфекцію [4].

Рівень абсолютної біодоступності фамцикловіру достовірно вищий, аніж у інших ациклічних аналогів гуанозину – ацикловіру та валацикловіру. Крім того, фамцикловір повільніше виводиться з клітини, що забезпечує триваліший противірусний ефект. За даними експериментальних робіт, у клітинах, інфікованих вірусами ВПГ-1 і ВПГ-2, період напіввиведення фамцикловіру становив 10 і 20 год відповідно, тоді як ацикловіру – 0,7 і 1 год [5-7].

Вагомою перевагою фамцикловіру є здатність накопичуватися та створювати високі концентрації у шваннівських клітинах. Це позитивно відбивається на результатах лікування ОГ, оскільки основні патогенетичні процеси при цьому захворюванні пов'язані з поширенням вірусу нервовими волокнами та периневральними просторами, що супроводжується розвитком низки ускладнень із боку нервової системи (гангліоніти, неврити, постгерпетична невралгія (ПГН) та ін.) [8, 9].

Застосування фамцикловіру в терапії оролабіального герпесу

Поряд із традиційними багатоденними курсами останнім десятиліттям активно вивчалася можливість застосування коротких курсів лікування оролабіального герпесу. Зокрема, було показано, що короткий курс застосування фамцикловіру дає змогу швидше усунути вірусну інфекцію та скоротити терміни лікування. Після публікації роботи S. Spruanse та співавт. Управління з контролю якості продуктів харчування й лікарських засобів США (FDA) затвердило застосування фамцикловіру у вигляді одноразової дози 1500 мг для лікування рецидивного оролабіального герпесу в імунокомпетентних осіб [11]. У роботі було представлено результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, в якому пацієнти самостійно приймали 1500 мг фамцикловіру одноразово (n=227), по 750 мг препарату 2 рази на день (n=220) і плацебо (n=254) протягом першої години від появи продромальних симптомів. Дослідження S. Spruanse показало, що при прийомі фамцикловіру внутрішньо в дозі 1500 мг одноразово термін регресу висипань скорочується приблизно на 2 дні, а тривалість больових відчуттів – на 1 день порівняно з такими на тлі застосування плацебо. Зазначений режим дозування був ефективним і безпечним. Короткі курси не виключають застосування фамцикловіру в традиційних схемах, рекомендованих численними міжнародними співтовариствами фахівців, але дає змогу індивідуалізувати терапію герпесвірусної інфекції.

Застосування фамцикловіру в лікуванні генітального герпесу

Опубліковано велику кількість робіт, що показали високу ефективність фамцикловіру при лікуванні рецидивів ГГ. Зокрема, було показано, що фамцикловір зменшує кількість рецидивів на 80% порівняно з плацебо, забезпечує відсутність рецидивів майже в 1/3 пацієнтів [12, 13].

У дослідженні C. Cernik і співавт. було показано, що фамцикловір у різних дозах (125, 250 або 500 мг 2 рази на добу протягом 5 днів) забезпечує подібну та статистично значущу ефективність терапії. Автори дійшли висновку, що з метою лікування рецидиву можна рекомендувати найнижчу дозу фамцикловіру – 125 мг двічі на день. За такої схеми терапії період зараження скорочується на 1,5 дня, а час регресу висипу – на 1 день порівняно з плацебо, абсолютний ризик розвитку нових висипів знижується на 50% [15].

В іншому рандомізованому багатоцентровому відкритому дослідженні за участю 384 пацієнтів оцінювали ефективність і безпеку пероральної форми фамцикловіру для епізодичної (по 125 мг 2 рази на добу протягом 5 днів) і супресивної (по 250 мг 2 рази на добу) терапії рецидивного ГГ. Було показано, що супресивна терапія пероральним фамцикловіром на відміну від епізодичної статистично значуще збільшує тривалість ремісій у пацієнтів із частими рецидивами ГГ (p<0,0001). Не виявлено статистично значущих відмінностей між епізодичною та супресивною терапією за загальним балом опитувальника RGHQoL і рівнем задоволеності пацієнтів лікуванням [16].

F. Aoki та співавт. провели міжнародне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з вивчення ефективності одноденного курсу фамцикловіру (епізодична терапія) [17]. У дослідження включили осіб без супутніх захворювань із лабораторно підтвердженим ВПГ-2 із щонайменше 4 рецидивами за попередні 12 міс. Пацієнти (n=329) випадковим чином були розподілені на прийом фамцикловіру та плацебо. Пацієнти основної групи (n=163) за появи продромальних симптомів ГГ або перших герпетичних висипань приймали фамцикловір по 1000 мг 2 рази на добу протягом 1 дня; пацієнти контрольної групи (n=166) – плацебо. Дослідження показало, що в пацієнтів, які приймали фамцикловір протягом 1 дня у високій дозі, термін регресу висипань зменшився майже на 2 дні (1,8 дня; p<0,001), термін розрішення всіх симптомів – на 2,1 дня (p<0,001) порівняно з групою плацебо. Крім того, фамцикловір запобігав прогресуванню рецидиву ГГ до розгорнутої клінічної картини приблизно в 1 із 4 пацієнтів; абортивні висипи спостерігалися у 23,3% пацієнтів основної групи проти 12,7% пацієнтів групи плацебо (p=0,003).

Сьогодні епізодична терапія рецидивів герпесу (пацієнт починає приймати противірусний препарат за перших симптомів рецидиву) вважається одним із найефективніших методів лікування [18, 19]. Для обмеження реплікації вірусу та вірусного ураження тканин противірусна терапія має бути розпочата протягом 24 год після появи продромальних симптомів або висипів, оскільки в цей період реплікація вірусу досягає піку [18]. Ініційована пацієнтом епізодична терапія передбачає прийом препарату протягом цього вузького «терапевтичного вікна». Переваги цього методу підтверджуються меншою частотою рецидивів висипу, ніж у разі терапії, що призначається лікарем [20, 21].

Останні клінічні дослідження показали, що одноденний курс противірусного препарату у високій дозі, прийнятій протягом 24 год від моменту появи симптомів, ефективно скорочує час до настання регресу висипів. Цей метод значно зручніший для пацієнта й дає змогу знизити вартість противірусної терапії.

Супресивна терапія генітального герпесу

Наразі запропоновано два варіанти лікування ГГ – епізодичну та тривалу супресивну терапію. Епізодичну супресивну терапію застосовують для профілактики прогнозованих рецидивів лабіального та генітального герпесу. За появи чинників ризику, здатних спровокувати рецидив (ультрафіолетове випромінювання, фізичні травми й оперативні втручання, емоційна перенапруга, менструації, гормональні розлади), рекомендується розпочати прийом противірусного препарату внутрішньо. Тривала супресивна терапія передбачає щоденний прийом таблетованого противірусного препарату для профілактики рецидивів. Окрім того, рекомендується проводити супресивну терапію інфікованих осіб для зниження ймовірності передачі вірусу серонегативним контактним особам, що особливо важливо в парах, які планують зачаття.

У порівняльному дослідженні безрецидивний перебіг герпесу протягом 1 року відзначався в 48% пацієнтів, які приймали валацикловір, і в 72% хворих, які приймали фамцикловір як засіб супресивної терапії [22]. Крім того, було показано, що супресивна терапія знижує ризик передачі ГГ [23, 24].

F. Diaz-Mitoma та співавт. вивчали ефективність застосування різних доз фамцикловіру (125 мг 1 або 2 рази на день, 250 мг 1 або 2 рази на день і 500 мг 1 раз на день) як постійної супресивної терапії ГГ у жінок. Доза 250 мг 2 рази на день виявилася найефективнішою щодо збільшення тривалості безрецидивного періоду [25].

В іншому дослідженні застосування фамцикловіру в дозі 250 мг 2 рази забезпечило відсутність рецидивів ГГ протягом 1 року в 70% пацієнтів дослідної групи проти 20% – контрольної. Прийом препарату в різних дозах (125 мг 3 рази на день, 250 мг 3 рази на день, 250 мг 2 рази на день) статистично значуще збільшував час до першого рецидиву та частку безрецидивних випадків протягом 1 року. Доза фамцикловіру 250 мг двічі або тричі на день давала майже однакові клінічні результати. З огляду на це автори рекомендують дворазовий прийом фамцикловіру по 250 мг [26].

FDA не дає конкретних рекомендацій щодо тривалості супресивної терапії. Вона має визначатися з урахуванням уподобань пацієнта та перебігу захворювання. Для більшості пацієнтів із частими рецидивами прийнятним курсом вважається лікування щонайменше протягом 1 року [27, 28]. Пацієнтам із герпесасоційованою мультиформною еритемою [23], герпетичною екземою (екзема Капоші), герпетичним кератитом та імунодефіцитами, включаючи ВІЛ-інфікованих хворих, можуть знадобитися триваліші курси терапії [29-31].

Застосування фамцикловіру в лікуванні оперізувального герпесу

Проблема ОГ зберігає актуальність насамперед через велику кількість ускладнень, які виникають після цієї інфекції. Механізм виникнення болю в різні періоди хвороби має різний характер, що потребує застосування

відповідних підходів до терапії. Якщо в гострій фазі больовий синдром має змішаний характер (запальний і нейропатичний), то при ПГН це типовий нейропатичний біль [1].

ПГН визначають як больовий синдром, що зберігається після зникнення герпетичного висипу протягом ≥4 міс. До основних чинників ризику виникнення ПГН відносять вік, жіночу стать, наявність болю в період продромального періоду, залучення до патологічного процесу кількох дерматомів, тяжкість болю в гострий період. Усі ці чинники перебувають у взаємозв'язку, тому пацієнти віком понад 50 років у більшості випадків зазнають тяжкого, нестерпного болю та страждають від значних шкірних висипань, що набагато частіше призводить до розвитку ПГН. Зменшити ризик розвитку ПГН і тяжкість больових відчуттів можна якомога раннішим призначенням системної терапії препаратами аномальних нуклеозидів.

Клінічні дослідження показали, що фамцикловір у дозі 250 мг 3 рази на добу протягом 7 днів має таку саму ефективність для загоєння шкірного висипу, як і ацикловір 800 мг 5 разів на добу протягом того самого часу. Однак у хворих із найвищим ризиком тривалого болю (пацієнти віком понад 50 років) біль гострої фази зникав у 1,5 раза швидше, ніж у разі застосування ацикловіру. Призначення фамцикловіру дає можливість значно зменшити добову та курсову дози препарату порівняно з ацикловіром (курсова доза фамцикловіру – 5,25 г, ацикловіру – 28,0 г), що особливо актуально для пацієнтів похилого віку. Слід зазначити, що терапія найефективніша при призначенні фамцикловіру в перші 48-72 год від моменту появи шкірного висипу [32, 33].

Прийом внутрішньо фамцикловіру в дозах 500 або 750 мг на добу протягом 7 днів дає змогу скоротити тривалість ПГН, яка вважається найтяжчим ускладненням герпесвірусної інфекції. Наприклад, у пацієнтів віком понад 50 років (осіб, найчастіше схильних до розвитку ПГН) час розрішення ПГН скорочувався у 2,6 раза порівняно з групою плацебо [34].

В іншому клінічному дослідженні було продемонстровано перевагу фамцикловіру в дозі 500 мг 3 рази на добу перед валацикловіром у дозі 1000 мг 3 рази на добу протягом 7 днів із погляду зменшення гострого болю при ОГ [35]. Значний вплив фамцикловіру на зменшення інтенсивності болю порівняно з валацикловіром відзначався починаючи з 3-4-го дня лікування ($p<0,05$). У разі застосування валацикловіру інтенсивність болю суттєво не відрізнялася від вихідного рівня на 3-4-й день терапії.

Важливим питанням є можливість профілактики розвитку ПГН у пацієнтів з ОГ. Цьогоріч C. Yeh і співавт. опублікували результати метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень із вивчення впливу лікування різними противірусними препаратами на ПГН. До метааналізу було відібрано п'ять досліджень (загалом 1147 учасників), кінцеві точки яких стосувалися частоти та тривалості ПГН або розвитку болю після гострої фази ОГ [37]. У чотирьох дослідженнях брали участь пацієнти, які мали симптоми ОГ протягом 72 год після появи висипки, в п'ятому час, що минув після появи висипки, не згадувався. У чотирьох дослідженнях використовували ацикловір у дозі 800 мг 5 разів на день, у п'ятому – таку саму дозу ацикловіру 6 разів на день протягом 12 тиж. Пацієнти групи контролю отримували плацебо, валацикловір у дозі 1000 мг або фамцикловір у дозі 750 мг 3 рази на добу протягом 7 днів.

Загалом п'ять досліджень показали, що ацикловір не був ефективнішим у зниженні захворюваності на ПГН протягом 1 міс за плацебо чи інші види лікування (відносний ризик (ВР) 1,13; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,99-1,28; $p=0,06$). Учасники, які отримували фамцикловір або валацикловір, значно частіше уникали розвитку ПГН (ВР 0,86; 95% ДІ 0,75-0,98; $p=0,03$) порівняно з тими, хто отримував ацикловір.

Отже, фамцикловір є ефективним у лікуванні герпесвірусних інфекцій і профілактиці їхніх ускладнень. На українському фармацевтичному ринку фамцикловір представлений препаратом **Віростат** (виробництва АТ «**Київський вітамінний завод**», Україна), який виготовляється у вигляді вкритих оболонкою таблеток по 250 і 500 мг. Препарат показаний у таких клінічних ситуаціях.

Інфекції, спричинені вірусом Varicella Zoster (VZV), – ОГ:

- оперізувальний лишай, включаючи ОГ з очною локалізацією в імунокомпетентних дорослих пацієнтів;
- оперізувальний лишай у дорослих пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Інфекції, спричинені вірусом Herpes Simplex (HSV), – ГГ:

- лікування перших проявів і рецидивів інфекційного ГГ в імунокомпетентних дорослих пацієнтів;
- терапія рецидивів ГГ у дорослих пацієнтів з ослабленим імунітетом;
- супресія рецидивного ГГ в імунокомпетентних дорослих пацієнтів і дорослих пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Для лікування оперізувального лишаю **Віростат** призначають по 500 мг 3 рази на добу протягом 7 днів; оперізувального лишаю в пацієнтів з ослабленим імунітетом – по 500 мг 3 рази на добу протягом 10 днів; ГГ – по 250 мг 3 рази на добу протягом 5 днів у разі першого прояву та по 125 мг 2 раз на добу протягом 5 днів у разі рецидивів. У пацієнтів з ослабленим імунітетом у разі рецидивів ГГ препарат призначають по 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

Mahonia aquifolium: нове топічне лікування псоріазу та сухих шкірних висипань з утворенням лусочок

Псоріаз – системне хронічне імуноопосередковане захворювання, що уражає переважно шкіру та суглоби. Хвороба характеризується тривалими рецидивами, повною або частковою втратою працездатності, високими рівнями інвалідизації й соціально-психологічною дезадаптацією пацієнтів. Тяжкі форми псоріазу та псоріатичного артриту асоційовані з підвищенням рівня смертності. Негативний вплив псоріазу на якість життя є зіставним із таким при ішемічній хворобі серця, діабеті, депресії та раку [1].

Псоріаз належить до найпоширеніших захворювань шкіри. У західноєвропейських країнах захворюваність на псоріаз становить близько 6%, у США та Канаді – 2,2 та 4,7% відповідно. Простий (вульгарний), або бляшковий, псоріаз є найчастішою формою захворювання, котра реєструється у 80-90% пацієнтів. До того ж це найпоширеніша хвороба, що супроводжується сухістю шкіри та сухими шкірними висипаннями з утворенням лусочок.

! В Україні статистичні дані щодо захворюваності на псоріаз істотно відрізняються від середніх показників у Європі та світі, оскільки поширеність хвороби протягом останніх десятиліть неухильно зросла – від 114,8 випадку на 100 тис. населення в 1994 р. до 222,5 випадку на 100 тис. населення у 2014 р., серед яких було понад 6000 дітей. Це може бути зумовлено як недосконалістю медико-статистичних систем, так і гіподіагностикою псоріазу внаслідок низького рівня звернень пацієнтів [1].

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі відіграють ключову роль в організації раннього (своєчасного) виявлення псоріазу, сприяють правильному виконанню пацієнтами рекомендацій щодо лікування, розумінню ними необхідності довгострокового лікування на тлі модифікації способу життя, лікування супутніх захворювань.

У разі легкого псоріазу ефективним є місцеве лікування, що може призначатися лікарями первинної ланки. Тяжкі форми потребують швидкого й інтенсивного лікування в умовах спеціалізованої медичної допомоги із застосуванням фототерапії, системних засобів, біологічної терапії або відповідного лікування в стаціонарі.

Пацієнтам, які не відповідають на місцеву терапію та котрі набирають ≥6 балів за шкалою DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологічний індекс якості життя), має бути запропоновано направлення до дерматологічного відділення лікарні.

Топічна терапія – це базисне ведення псоріазу і лікування першого вибору за легкого або середньотяжкого псоріатичного ураження шкіри; і лише за відсутності клінічного ефекту від монотерапії топічними засобами або їх комбінаціями розглядається можливість інших видів лікування [1].

Сьогодні існує безліч методів лікування шкірних захворювань, зокрема псоріазу, які дають змогу лише усувати загострення хвороби, а не лікувати її. Найчастіше при псоріазі використовуються топічні глюкокортикоїди (ГК), імуносупресивні препарати та ін.

Відповідно до сучасних рекомендацій вибір ГК для лікування псоріазу має ґрунтуватися на тяжкості, локалізації захворювання, віці пацієнта, включно з оцінкою переваг / ризиків терапії для пацієнта [2]. Також важливо враховувати, що при терапії топічними ГК можуть спостерігатися місцеві побічні ефекти, що включають атрофію шкіри, подразнення, погане загоєння ран, телеангіектазії, вугровий висип і тахіфілаксію. Атрофія частіше розвивається на шкірі обличчя, пахової ділянки та складок. У разі тривалого застосування кортикостероїдів, особливо з високою активністю або при нанесенні їх на велику площу поверхні шкіри, може спостерігатися системна дія препаратів, яка призводить до пригнічення функції кори надниркових залоз. Окрім того, слід пам'ятати, що після скасування топічних ГК зазвичай відбувається рецидив псоріазу.

У зв'язку з розвитком інтегративної медицини та хронізацією хвороб дедалі більше пацієнтів цікавляться природними засобами лікування, котрі мають оптимальне співвідношення ефективності й безпеки. Тому важливо, щоб лікарі були обізнані про місцеві фітозасоби, доступні пацієнтам [3].

В опублікованому систематичному огляді 2017 року оцінювали 27 контрольованих та неконтрольованих клінічних випробувань щодо використання місцевих рослинних засобів для лікування псоріазу. Було зазначено, що найбільш вивченими й ефективними місцевими рослинними терапевтичними засобами були *Mahonia aquifolium, Indigo naturalis, Aloe vera* та меншою мірою капсаїцин [4].

Нещодавно було доведено, що *M. aquifolium* (орегонський виноград, барбарис) родини *Berberidaceae* має протизапальні властивості, корисні при шкірних захворюваннях [3]. Рослини цього сімейства широко використовуються в традиційній китайській медицині для лікування різних захворювань, як-от пародонтит, шигельоз, туберкульоз, екзема та жовтяниця [5]. *M. aquifolium* є однією з найпоширеніших рослин роду *Mahonia* та найдокладніше вивчених із погляду її лікувальних властивостей [5]. Корінь і деревина містять ізохінолінові алкалоїди, включаючи яторизамін, пальматин, берберин, берамін і магнофлорин, що пояснює терапевтичне застосування рослини. Зокрема, її протизапальні властивості стали підґрунтям для використання при дерматологічних захворюваннях [6].

Одним з основних алкалоїдів *M. aquifolium* є берберин, який має:

- протизапальну дію (завдяки зниженню активності ферментів циклооксигенази та 5-ліпоксигенази, порушенню синтезу арахідонової кислоти, лейкотрієнів, простагландинів, тромбоксану, а також зв'язуванню вільних радикалів);
- антипроліферативну дію (завдяки гальмуванню синтезу протеїнів, РНК, ДНК, а також непрямій дії на біохімічні процеси, необхідні для розмноження клітин і синтезу медіаторів запалення).

Крім того, берберин є антагоністом кальмодуліну, який бере участь у регуляції обміну кальцію в клітинах і відіграє істотну роль у процесах росту та розмноження клітин.

В огляді ефективності та безпеки місцевого застосування *M. aquifolium* для лікування псоріазу й атопічного дерматиту, опублікованому 2018 року, було проаналізовано вісім статей. Зокрема, в семи дослідженнях вивчали вплив *M. aquifolium* на псоріаз, а в одному – на атопічний дерматит. П'ять із семи досліджень продемонстрували статистично значуще покращення при псоріазі за допомогою *M. aquifolium*, одне дослідження показало ефективність у лікуванні атопічного дерматиту з мінімальними побічними ефектами [3].

Загалом у випробуваннях узяли участь 910 учасників віком від 16 до 85 років. Результати включали показники індексу тяжкості псоріазу (PASI), індексу площі та тяжкості екземи, напівкількісного імуногістохімічного аналізу та суб'єктивних звітів за порядковою шкалою на підставі симптоматичного покращення.

! Отже, в клінічних випробуваннях, проведених на сьогодні, *M. aquifolium* продемонструвала здатність забезпечувати статистично значуще поліпшення симптомів псоріазу й атопічного дерматиту, була визнана безпечним та ефективним терапевтичним засобом. Побічні ефекти були мінімальними, обмежувалися свербежем, висипом або печінням. Існують дані, що підтверджують ефективність *M. aquifolium* у разі псоріазу. Gulliver і співавт. визначили, що *M. aquifolium* була такою самою або навіть кращою, ніж кальципотріол і тазаротен гель, у всіх 33 пацієнтів. Подібним чином друге дослідження показало, що 63% пацієнтів вважали крем Mahonia таким самим або кращим, аніж стандартні кальципотріол і флутиказону пропіонат [7].

Одним із засобів, створених на рослинній основі, є німецький препарат Псоріатен, до складу котрого як активна речовина входить матрична настоянка *Mahonia aquifolium*. Застосування Псоріатену в регресивній стадії, після скасування ГК та кератолітичних топічних препаратів, а також у період ремісії для догляду за шкірою у вогнищах ураження («чергувальні» бляшки при псоріазі тощо) дає змогу збільшити тривалість безрецидивного періоду завдяки поліпшенню стану шкіри (що виявляється в зниженні лущення та сухості, появі м'якості й еластичності в осередках ураження), а також досягти швидкого регресу висипань, які залишилися.

! Псоріатен можна успішно застосовувати для лікування будь-яких захворювань із сухістю шкіри й утворенням лусочок (дефіцит вітамінів A та D, системні захворювання, часте миття рук, сонячні опіки та ін.). Псоріатен зменшує почервоніння шкіри, заспокоює й усуває запалені ділянки, добре переноситься та, на відміну від гормональних препаратів, може застосовуватися тривало. Псоріатен дозволений для застосування дорослим і дітям від 1 року. Рекомендовано наносити мазь на уражені ділянки шкіри тонким шаром, злегка втираючи, 3 рази на добу. Застосування мазі Псоріатен дасть змогу покращити якість життя пацієнтів і може значно зменшити ризик виникнення рецидивів псоріазу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Олена Костюк***

ПРЕСРЕЛІЗ

ХМА
ХРИСТИЯНСЬКА МЕДИЧНА АСОЦІАЦІЯ

Українська медицина продовжує розвиватися попри війну:

15 лікарів відправилися на стажування до провідних лікарень світу

Лікарі з Християнської медичної асоціації (ХМА), що від самого початку повномасштабного вторгнення росії забезпечують лікарні та військових необхідними ліками й медичним обладнанням, продовжують розвивати українську медицину. Зокрема, ХМА разом із Міністерством охорони здоров'я в особі Василя Стрілки та GMKA (Місія Глобального альянсу медичних знань) в особі Сергія Мельничука організовують стажування для лікарів у провідних клініках світу.

Результатом спільних зусиль стала домовленість про тримісячне навчання для групи з 13 трансплантологів. У жовтні медики відправилися до Massachusetts General Hospital – найбільшої лікарні при Гарвардському університеті, де проходитимуть інтенсивний курс із трансплантації серця та легень. Легені в Україні ще не трансплантують, отож нинішнє стажування – крок назустріч важливому прогресу в українській медицині.

«Це справді унікальний для України проєкт. По-перше, Massachusetts General Hospital – одна з найкращих лікарень світу з трансплантації органів. По-друге, зазвичай вдається домовитися про 2-3 лікарів, а тут до команди увійшла вся група лікарів відділення – від завідувача до анестезіолога. Це одні з найкращих трансплантологів України, які впливатимуть на всю галузь. Третя особливість – тривалість стажування, адже 3 місяці – це досить довгий термін, за цей час ти маєш змогу зробити багато операцій за різними техніками та познайомитися з тим, як влаштована лікарня. І все це стало можливим завдяки наполегливості міністра охорони здоров'я Віктора Ляшка, Василя Стрілки та Сергія Мельничука, ми дуже їм вдячні», – зазначив Рудольф Мигович, голова ХМА.

Іншим досягненням стало стажування двох провідних українських анестезіологів (Сергія Дуброва та Наталії Матолінець) у лікарні при Школі медицини Джонса Гопкінса – одного з найкращих медичних закладів США.

«Стажування анестезіологів не було б можливим без наполегливої праці Олега Туркота та підтримки Міністерства охорони здоров'я. Олег є лікарем-анестезіологом із лікарні Гопкінса, який присвячує багато часу та сил покращенню нашої медицини», – додав Р. Мигович.

Про Християнську медичну асоціацію

Благодійний фонд «Християнська медична асоціація» створено в 1991 році для спілкування й обміну досвідом між медичними працівниками. Наша мета – мотивація студентів і спеціалістів до професійного та духовного зростання через знайомство, спільне служіння й наставництво досвідченішими медиками. ХМА має філії в різних регіонах України. Ми проводимо регіональні й міжнародні конференції, семінари та конгреси для медиків і всіх зацікавлених.

Із початком повномасштабного вторгнення росії в лютому 2022 року ХМА організувала постійне постачання допомоги (ліки, медичне обладнання, гуманітарна допомога) з-за кордону та її доставлення до лікарень, військових та окремих осіб у гарячих точках і всюди, де така допомога потрібна. Крім цього, ХМА організовує виїзні медичні клініки в уражених регіонах, де лікарі проводять огляд і консультацію всіх, хто потребує допомоги. Також ХМА організовує та проводить тренінги з надання першої медичної допомоги.

Якщо ви бажаєте отримати від ХМА ліки, медичне обладнання, гуманітарну допомогу, заповніть форму (https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSei2CLtFyEqGIdCfTN1gcYGHdx8y7vOJ6ns6w2lRQ2w5QZUdg/viewform) або напишіть нам у Facebook. Також штабу організації у Львові постійно потрібні волонтери для розвантаження та сортування допомоги – для докладної інформації також пишіть нам у Facebook.

Підписуйтеся на наші сторінки у Facebook (www.facebook.com/hmma.ua) та Instagram (www.instagram.com/xma.ua), щоби бути в курсі новин ХМА.

Контакт:
Анна Некрасова
press.cma.ua@gmail.com
+38 096 514 77 60

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

Атопічний дерматит крізь призму порушення лімфодренажу: можливості підвищення ефективності та безпеки лікування

Атопічний дерматит (АД) – відоме генетичне детерміноване хронічне рецидивуюче запальне ураження шкіри, яке характеризується сухістю шкіри, сильним свербінням та екзематозними ураженнями [1]; залишається надзвичайно актуальною проблемою в усьому світі. Лише протягом цього року в медичній електронній бібліотеці PubMed опубліковано 139 метааналізів і системних оглядів, заснованих на детальному аналізі доказових даних, здатних покращити стан хворих. Але не тільки спеціалісти активно обговорюють проблему АД: протягом 2018-2020 рр. соціальні мережі рясніли міркуваннями на тему АД із переважним негативним описуванням уражень шкіри обличчя, рук і пошуком ефективних способів зменшення болю та свербіння [2].

Згідно із сучасними статистичними даними, 10-20% дитячого та 5-10% дорослого населення земної кулі страждає на АД [3]; з роками поширеність цієї патології неухильно зростає [4]. Нині поширеність АД у дорослій популяції упродовж 12-місячного періоду оцінюється як 9,2% (95% довірчий інтервал (ДІ) 8,4-10,1), причому поширеність АД серед дітей 0-5-річного віку (16,2%; 95% ДІ 14,2-18,7) значно перевищує таку в дорослих [5]. АД стає типовою патологією для високорозвинених країн, постійні мешканці яких дитячого та підліткового віку достовірно частіше страждають на АД, ніж їхні однолітки, що тимчасово перебувають у таких державах [6].

АД чинить негативний вплив на систему охорони здоров'я, сприяючи збільшенню використання її ресурсів, провокуючи значні витрати на лікування в довгостроковій перспективі: щороку прямі витрати на лікування 1 випадку АД оцінюють у 4411 дол., тоді як середні непрямі витрати складають 9068 дол. [7]. Загальні витрати на лікування дорослих із неконтрольованими симптомами АД середнього та тяжкого ступенів дорівнюють 20 695 євро на пацієнто-рік, прямі витрати на медичне обслуговування становлять 307-6993 євро на пацієнто-рік залежно від тяжкості захворювання та контрольованості перебігу АД [8]. Хворі на АД зазнають особистих витрат у розмірі 927 євро/рік, але при середньотяжкому перебігу захворювання ця сума зростає на 9%. Значні збитки пов'язані із середньотяжким і тяжким перебігом АД: щорічна втрата працездатності в таких хворих обумовлює 60,8% економічних втрат від загального тягаря та набуває максимуму при неконтрольованому перебігу захворювання – 13 702 євро на пацієнто-рік [9].

Серед численних факторів ризику АД виокремлюють генетичну схильність у вигляді мутації гена філагрину, поліморфізму Toll-подібних рецепторів (TLR2, TLR9) [10], які обумовлюють порушення функції епідермального бар'єра, а також обтяжений сімейний анамнез щодо алергічних захворювань [4]. Розвитку АД сприяє вплив важких металів, як-от мідь (стандартна середня різниця (ССР) -1,05; 95% ДІ від -1,45 до -0,65), свинець (ССР 5,68; 95% ДІ 5,05-6,32) та ртуть (відношення шансів (ВШ) 1,13; 95% ДІ 1,04-1,22) [11]. Використання антибіотиків у дитячому віці визнано фактором ризику розвитку АД (ВШ 1,40; 95% ДІ 1,30-1,52; p<0,01), загальної алергії (ВШ 1,93; 95% ДІ 1,66-2,26; p<0,01) та харчової алергії (ВШ 1,35; 95% ДІ 1,20-1,52; p<0,01) [12].

Нині доведено наступне: крім концепції атопічного маршу, згідно з якою в хворих на АД і харчову алергію згодом можуть виникнути алергічний риніт та бронхіальна астма; перебіг АД супроводжується порушенням ментального здоров'я, змінами стану кісткової тканини [13] й асоціюється з розвитком фібриляції передсердь (ВШ 1,26; 95% ДІ 1,14-1,39) [14].

Порушення лімфовідтоку в патогенезі АД

Сучасні патогенетичні теорії виникнення АД є досить складними; вони підкреслюють значимість імунної дисрегуляції, порушення функції епідермального бар'єра з виникненням запального процесу в дермі на тлі генетичної схильності. Дефекти імунної системи обумовлюють розвиток запальної реакції у шкірі за участю Т-лімфоцитів. У гостру фазу захворювання переважає Th2-відповідь зі стимуляцією Th2-клітин і подальшою гіперпродукцією IgE; за хронічної фази відбувається перемикання з Th2- на Th1-імунну відповідь [1]. Ключовими цитокінами, залученими до патофізіологічних механізмів виникнення та прогресування АД, є інтерлейкін (ІЛ)-4, ІЛ-5, ІЛ-13, ІЛ-31 та інтерферон-γ, які передають прозапальний вплив через сигнальну систему JAK/STAT, зокрема янускіназу-1.

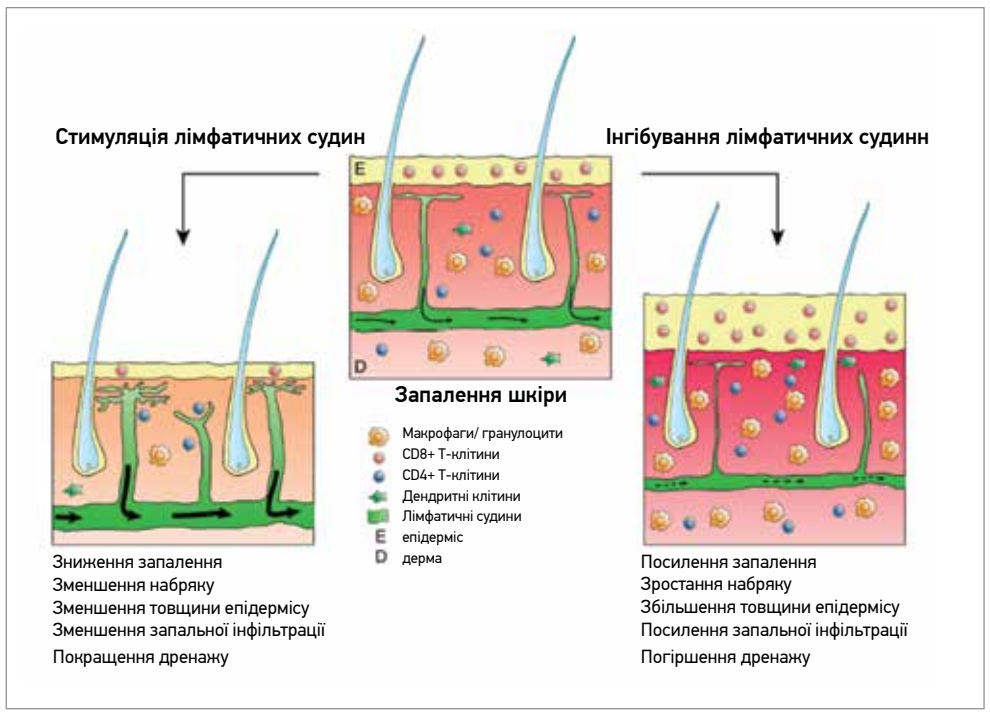


Рис. Вплив стимуляції та інгібування лімфатичних судин на активність запалення шкіри (за Schwager S. et al., 2019 [15])

Крім запалення та імунної дисрегуляції велике значення мають порушення відтоку лімфи й розвиток лімфостазу: гістологічними ознаками гострої фази АД є міжклітинний набряк епідерми (рис.), а також периваскулярна інфільтрація дерми мононуклеарами, еозинофілами, мастоцитами [4]. Епідерма та дерма інфільтровані білими клітинами крові, представленими переважно лімфоцитами, моноцитами/макрофагами, нейтрофілами, еозинофілами, базофілами, зрідка – мастоцитами й клітинами Лангерганса. Патологічних змін зазнає також судинне русло: відбувається гіпертрофія ендотелію, ендотеліальні мітози стають рідкими, ядра збільшуються в розмірі. Хронічна фаза АД суттєво відрізняється від гострої появою гіперкератозу, дискератозу, псоріазоподібною гіперплазією з різноманітним ступенем міжклітинного набряку, помірною кількістю лімфоцитів і моноцитів/макрофагів, мастоцитів [4].

Активність лімфатичної судинної мережі, яку часто недооцінюють, має велике значення в прогресуванні / нівелюванні запалення. Лімфатичні судини являють собою основний транспортний шлях для прозапальних медіаторів, рідини, антигенів та імунних клітин. Погіршення лімфатичного дренажу на тлі пригнічення лімфатичної судинної мережі, дилатації ендотелію спричиняє активацію запалення з одночасним суттєвим обмеженням кліренсу лімфи. Стимуляція лімфатичних судин із подальшим покращенням лімфатичного дренажу супроводжується зменшенням активності запального процесу, вираженості набряку, скороченням товщини епідермісу й ступеня запальної інфільтрації, що сприяє зниженню кількості запальних клітин у шкірі та зменшенню запалення [15].

Сучасні способи корекції лімфодренажу при АД

Поглиблення розуміння патогенезу АД сприяло розробці та появі нових терапевтичних засобів, спрямованих на подолання одного з провідних механізмів захворювання, – запального процесу в дермі. Саме завдяки значному протизапальному впливу системні та біологічні препарати зробили революцію в лікуванні пацієнтів із АД середнього та тяжкого ступенів. У сучасних американських [13], європейських [16], японських [17], корейських [18] практичних настановах одностайно підтримано застосування системних, біологічних препаратів із метою покращення стану хворих при середньотяжкому перебігу АД. У переважній більшості клінічних рекомендацій запропоновано розпочинати лікування з базисної терапії, зосередженої на відновленні порушеної бар'єрної функції шкіри шляхом місцевого зволоження та змащення, призначення місцевих протизапальних засобів на основі глюкокортикоїдів, інгібіторів кальциневрину з метою пригнічення спалаху, проведення проактивної терапії для забезпечення тривалого контролю над перебігом захворювання.

Незважаючи на досягнуті успіхи, залишається потреба в покращенні терапії у пацієнтів із легким і середньотяжким АД. Топічне застосування глюкокортикоїдів, інгібіторів кальциневрину й інгібіторів фосфодіестерази-4 асоційовано з розвитком певних побічних ефектів, особливо при тривалому застосуванні, а також зі зміною їхньої ефективності [4]. Одним зі способів підвищення ефективності лікування АД є покращення дренажної та функціональної активності лімфатичної системи [19]. В нещодавно опублікованій німецькій настанові підкреслено важливість нівелювання дермального лімфостазу в лікуванні АД [20].

На жаль, наразі доказова медицина не має чіткої відповіді щодо найкращого лімфотропного засобу; нині ця галузь медичних знань зазнає стрімкого розвитку, досліджується та аналізується вплив різноманітних препаратів на стан лімфатичних судин [21]. Останній систематичний огляд не зміг довести здатності кетопрофену, доксицикліну, селену, синбіотиків, тромбоцитарної маси зменшувати обсяг та тяжкість лімфедеми через відсутність достатньої кількості досліджень [22]. Деякі сподівання пов'язували із глібенкламідом і целекоксибом як препаратами, здатними стимулювати скорочувальну функцію лімфатичних судин, але побоювання щодо розвитку гіпоглікемії та виразкового ураження шлунково-кишкового тракту обмежують застосування цих препаратів як лімфодренажних засобів [21].

Біорегуляційне відновлення лімфодренажної системи

Несприятливих побічних ефектів позбавлений відомий лікарський засіб Лімфоміозот, який має достовірні докази помірної лімфодренажної активності. Спочатку його протинабрякові, протизапальні, антиоксидантні, імунологічні та протиапоптичні властивості були доведені в низці експериментальних досліджень [23, 24], при цьому зменшення вираженості лімфедеми пов'язували не з активацією лімфангіогенезу, а з утворенням своєрідних безфіброзних містків, через які вільно проходять мігрувальні клітини та відтікає накопичена надлишкова інтерстиціальна рідина [23]. Описана також здатність Лімфоміозоту сприяти регенерації лімфатичних судин [23].

Терапевтична ефективність Лімфоміозоту досліджувалася та підтверджена в рамках широкомасштабного (n=3512) багатоцентрового дослідження [25], автори якого довели здатність Лімфоміозоту покращувати лімфообіг при різноманітній патології, у т.ч. у дерматологічних хворих. Визначену особливість пояснили здатністю Лімфоміозоту збільшувати частоту й амплітуду скорочень лімфатичних судин, що обумовлює зменшення ексудації, активності запального процесу та виведення ендо- і екзогенних токсинів. Висловлюються припущення, що відновлення архітектури, резервуарної та скорочувальної функції лімфатичних судин асоціюється не тільки з поліпшенням дренажу, зменшенням запалення, а й сприяє нормалізуванню загального стану організму, попереджує порушення метаболізму і захищає від розвитку метаболічних захворювань, наприклад ожиріння [26].

Вітчизняні вчені, які застосовували Лімфоміозот у своїй клінічній діяльності, повідомляють про хорошу переносимість цього біорегуляторного засобу, зростання ефективності лікування, посилення локального імунітету, зниження ризику побічної дії гормональних засобів, підвищення біодоступності інших препаратів, що дозволяло зменшити дозування базисних ліків або скоротити термін їх застосування (Коркунда С., Годованець Ю.Д., Бабак О.Я., Катеренчук І.П.).

Комплексні біорегуляційні препарати Лімфоміозот (пероральні краплі) та Лімфоміозот Н (ампули для ін'єкцій), які представляє німецька компанія «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ», належать до засобів окремого фармакологічного напрямку – фармакології надмалих/малих доз. На початку лікування та при виражених симптомах захворювання Лімфоміозот застосовується в режимі ініціювання: краплі використовують кожні 15 хв протягом перших 2 год у разовій віковій дозі; розчин для ін'єкцій застосовують щодня протягом 3-5 днів [27]. Лімфоміозот та Лімфоміозот Н добре поєднуються із традиційними лікарськими засобами й іншими біорегуляційними препаратами; їх можна призначати майже всім категоріям хворих: вагітним, жінкам, що годують груддю, та особам похилого / літнього віку [27].

Отже, перебіг АД супроводжується порушенням лімфатичного дренажу, тому додавання Лімфоміозоту до схем лікування хворих на АД є патогенетично обґрунтованим і сприяє появі клінічно значущого ефекту у вигляді поліпшення дренажу міжклітинного простору, покращення лімфовідтоку та мікроциркуляції, зменшення активності запального процесу в дермі, нормалізації локальної імунної відповіді.

Список літератури знаходиться в редакції.

НОВИНКА

ФорІМУН®

Підтримка твого ІМУНітету

- Зміцнення організму в сезон застуд[1]
- Підтримка оптимальної роботи імунної системи[1]

C	D_3	Zn	Se
вітамін C 400 мг	вітамін D_3 30 мкг/1200 МО	цинк 25 мг	селен 100 мкг

1 КАПСУЛА НА ДОБУ[1]

ФОРІМУН® надасть Вам необхідну підтримку саме тоді, коли в цьому є особлива потреба

1.Адаптовано з інформаційного листа щодо властивостей компонентів дієтичної добавки «Форімун®». Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням ознайомтесь з листком-вкладишем та проконсультуйтеся з лікарем. №3/28-А-3533-21-155 від 24.12.2021. Витяг з інформаційного листа дієтичної добавки «Форімун®»: **Склад:** Рекомендована щодення порція (1 капсула) містить: Вітамін С – 400 мг (mg), Цинк – 25 мг (mg), Селен 100 мкг (µg), Вітамін D3 – 30 мкг (µg)/1200 МО (IU). **Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** по 1 капсулі на добу або за рекомендацією лікаря. **Тривалість споживання:** 30 днів, в подальшому термін споживання узгоджується з лікарем. **Умови зберігання:** зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°С.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» 03124, бул. В. Гавела, 8, м. Київ, Україна, тел./факс: +38 044 281 2333.

UA-FORM-PUB-102022-003

acino

Роль мікронутрієнтів у підтримці імунної системи у пік сезонних вірусних захворювань

Сучасний стресовий спосіб життя людей в період частих повітряних тривог у поєднанні з активацією поширеності інфекційних агентів у зв'язку зі сприятливими погодними умовами осені негативно впливає на стан захисних сил організму людини, що загалом спричиняє ослаблення імунітету й підвищення схильності до захворюваності на сезонні вірусні недуги, як-от застуда, грип, гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) та COVID-19. Саме тому однією з важливих ланок їхньої профілактики є забезпечення оптимальної роботи імунної системи в цей період, що є надзвичайно важливим у воєнний час, оскільки дозволить зменшити кількість днів непрацездатності у зв'язку з хворобою та знизити економічний тягар для суспільства [1].

Один зі способів активації захисних сил організму людини – призначення синтетичних імуномодуляторів, дія яких сьогодні остаточно не вивчена. Дані літератури свідчать про те, що їх неконтрольований прийом може впливати на розвиток і загострення алергічних реакцій та автоімунних захворювань. Крім того, більшість препаратів цієї групи протипоказана вагітним, оскільки їхнє призначення може зумовити внутрішньоутробну загибель плода [2]. З метою підтримки імунітету в осінній період варто зробити акцент на забезпеченні організму достатньою кількістю необхідних мікронутрієнтів та вітамінів, що має особливо важливе значення в умовах пандемії COVID-19. Хоча доказова база застосування нутрицевтиків при коронавірусній хворобі ще продовжує формуватися та консолідуватися, уже існують переконливі свідчення на користь застосування деяких мікроелементів і вітамінів як для профілактики, так і лікування цього захворювання. Окремою перевагою більшості нутрицевтиків є відмінний профіль безпеки, оскільки їх вживання майже ніколи не призводить до розвитку побічних ефектів.

Механізми дії мікронутрієнтів на імунітет

Переваги додаткового надходження мікронутрієнтів із метою профілактики та лікування COVID-19 зумовлені їхнім впливом на окремі ланки патогенезу захворювання.

Вітамін С

Вітамін С захищає клітини від ушкоджень вільними радикалами шляхом поглинання активних форм кисню, а також є важливим кофактором для ферментів, необхідних з метою продукування кортизолу, вазопресину, катехоламінів [10]. Вітамін С протидіє збільшенню фактора некрозу пухлини (TNF), який швидко зростає під час гострої інфекції SARS-CoV-2, а також підвищує рівень протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 (IL-10) [11].

Вітамін D

Вітамін D є важливим регулятором вродженої та адаптивної імунної відповіді; його застосування може зменшити розвиток цитокінового шторму чи запобігти йому в пацієнтів із COVID-19 завдяки імуномодулювальній дії, яка полягає у його впливі на зниження активності Т-хелперів 1 типу, дія котрих пов'язана із продукцією прозапальних цитокінів та посиленням активності Т-хелперів 2 типу, що продукують протизапальні цитокіни. Крім того, достатнє отримання вітаміну D може запобігти проникненню коронавірусу шляхом посилення фізичного бар'єра через регуляцію продукції білків щільних з'єднань клітин епітелію та збільшення вироблення антимікробних пептидів в епітелії легень. Вітамін D стимулює продукування антимікробних пептидів, як-от кателіцидин і дефензини, які чинять антимікробну дію проти різних мікроорганізмів, у т. ч. бактерій, вірусів, грибів [12].

Цинк

Цинк знижує вироблення IL-6, IL-1β, котрі є прозапальними цитокінами, що свідчить про його протизапальні властивості, а також діє як сигнальна молекула у виробленні IL-2, γ-інтерферону та IL-12, що стимулюють $CD8^+$ Т-клітини [13]. Крім того, цинк впливає на посилення активації мукоциліарного кліренсу шляхом збільшення частоти руху війок у респіраторному тракті, що може допомогти запобігти проникненню вірусу до клітини, оскільки відомо, що SARS-CoV-2 ушкоджує циліарний епітелій і може сприяти приєднанню вторинних бактеріальних інфекцій [14], тобто такі властивості цинку свідчать про його потенціал як допоміжного засобу для профілактики вірусних захворювань.

Селен

Механізм дії селену як противірусного засобу полягає у тому, що він інгібує фермент дисульфід-ізомеразу протеїну, який відповідає за приєднання вірусного глікопротеїну, а це запобігає проникненню вірусу до клітини-хазяїна [15]. Селен теж знижує рівень IL-1β та IL-6, які є прозапальними цитокінами [16], а також зменшує утворення тромбоцитів і потенційне утворення тромбів шляхом зниження рівня тромбоксану A_2 й інгібування вазоконстрикції [17]. У зв'язку з особливостями механізму дії селену окремі автори дійшли висновку щодо його потенційної користі в пацієнтів із COVID-19, в яких спостерігається підвищений ризик розвитку венозної тромбоемболії [18].

Вітаміни С та D, цинк, селен: клінічні дані

В огляді літературних джерел було встановлено, що вживання вітаміну С у складі дієтичних добавок супроводжувалося скороченням тривалості та зниженням тяжкості симптомів застуди, а додаткове отримання цинку дозволило зменшити кількість днів лікування приблизно на 33%. Застосування вітаміну D також сприяло покращенню захисних сил організму людини, однак найбільша користь від його прийому спостерігалася в осіб з його дефіцитом. Саме тому, на думку авторів, додаткове призначення вітамінів С, D і цинку можна розглядати з метою профілактики / лікування застуди [3].

В іншому огляді літератури автори наводять дані про роль вітамінів С і D, селену та цинку в пригніченні провідних патогенетичних ланок SARS-CoV-2, що, на їхню думку, свідчить про їхню імуномодулювальну активність у цієї групи пацієнтів [4]. L.F.C. Pedrosa та співавт. (2021) наводять переконливі наукові результати про доцільність профілактичного отримання вітаміну С у контексті COVID-19 у деяких групах ризику, а також дані про наявність позитивного взаємозв'язку дефіциту вітаміну D із частотою госпіталізацій, тяжкістю і смертністю хворих на коронавірусну інфекцію, дефіциту цинку – з розвитком ускладнень при COVID-19 й дефіциту селену – з показниками виживаності пацієнтів [5].

Результати метааналізу A. Beran і співавт. (2022) свідчать про те, що додаткове застосування вітаміну D асоціювалося з нижчою частотою інтубацій трахеї та скороченням тривалості перебування хворих у лікарні [6]. Окремі автори також зазначають про те, що дефіцит мікронутрієнтів у раціоні може сприяти виникненню COVID-19 і посилити тяжкість перебігу захворювання, тому, на їхню думку, комбіноване застосування вітамінів С, D, селену може допомогти зміцнити імунну систему та зменшити ризик прогресування захворювання [7], що є украй важливим у групах ризику й осіб літнього віку з ослабленою імунною системою [8].

Про важливе значення застосування вітаміну D, цинку, селену в групах високого ризику захворюваності на COVID-19 зазначається також у даних метааналізу J. Alexander і співавт. (2020), оскільки адекватне надходження цих мікронутрієнтів дозволяє збільшити протидію організму до вірусних інфекцій, зменшити ознаки запалення, підвищити активність імунної системи [9].

Відомо, що селен має доведені тиреопротекторні властивості, особливо в умовах надлишкового надходження йоду. Враховуючи потенційну ефективність селену в боротьбі з вірусними захворюваннями, в т. ч. COVID-19, медичному персоналу та пацієнтам, які часто використовують назальні спреї та полоскання розчином повідон-йоду, рекомендується додатково отримувати селен у дозуваннях, котрі дозволяють досягти загального споживання селену на рівні 100-200 мкг/добу [24].

Таким чином, селен, цинк, вітаміни С та D відіграють важливу роль у забезпеченні противірусного захисту організму людини. Цинк, вітаміни С та D посилюють імунітет, впливаючи на багато ланок імунної системи. Селен разом із цинком беруть участь у регуляції імунної відповіді, протидіють розвитку системної запальної відповіді при COVID-19, більш відомої як цитокіновий шторм. Сьогодні чимало науковців вважають, що поєднання цинку, селену, вітамінів С та D є оптимальним для профілактики та початкового лікування COVID-19 [25].

Мікронутрієнти та поствірусна втома

Цікавими є і дані щодо вивчення ролі вітамінів за втоми, яка є однією з найпоширеніших скарг серед осіб літнього віку. Зокрема, ефективність вітаміну С досліджували в 4 контрольованих і 5 обсерваційних дослідженнях у пацієнтів із раком, алергією та оперізувальним лишаєм. Результати випробувань продемонстрували зменшення втоми, порушень сну, депресії, болю і когнітивних порушень у цих групах пацієнтів, що, на думку авторів, може бути корисним варіантом лікування хворих з постковідною втомою [19]. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному випробуванні було показано, що пероральний прийом вітаміну D_3 (холекальциферолу) здоровими учасниками, які скаржилися на втому та в котрих спостерігався низький рівень 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові, супроводжувався зниженням втоми за шкалою Fatigue Assessment Scale (FAS) порівняно із плацебо, при цьому відзначалася кореляція між вираженістю втоми за шкалою FAS і рівнем 25(OH)D [20]. У дослідженні, проведеному за участю людей похилого віку, які мали скарги на втомлюваність, було доведено, що застосування цинку значно зменшило вираженість втоми в цієї групи пацієнтів порівняно з контрольною групою [21].

Форімун® – підтримка імунітету й зміцнення організму в сезон застуд

У реаліях сьогодення не завжди можна забезпечити організм необхідною кількістю мікронутрієнтів у зв'язку зі споживанням високооброблених продуктів, недостатнім їх вмістом у продуктах харчування в осінній період, а також через порушення режиму харчування в переселенців, які здебільшого не мають змоги споживати якісні й збагачені мікронутрієнтами продукти. Саме тому в період підвищеної захворюваності на застуду, грип, ГРВІ та COVID-19 важливо забезпечити підтримку імунної системи шляхом отримання необхідних мікронутрієнтів у складі дієтичних добавок.

Новим засобом, який у своєму складі містить вітамін С (400 мг), цинк (25 мг), селен (100 мкг), вітамін D_3 (30 мкг), є дієтична добавка Форімун® (Acino, Швейцарія). Усі компоненти є безпечними із ретельно підібраними дозами, що дозволяє рекомендувати прийом засобу з метою профілактики гіповітамінозу та нестачі мінералів для оптимального функціонування імунної системи в сезон грипу, ГРВІ, COVID-19, а також для прискорення одужання при застуді, профілактики поствірусних проявів, автоімунних ускладнень, у період реконвалесценції (зменшення фізичної / психічної втоми в осіб похилого віку) пацієнтів із хронічними захворюваннями (серця, печінки, підшлункової / щитоподібної залози) з метою загального зміцнення імунітету, підтримки нормального функціонування внутрішніх органів.

На відміну від інших подібних засобів Форімун® містить селен, який не лише противірусним та імуномодулювальним агентом із доведеною ефективністю проти SARS-CoV-2 та COVID 19, а й важливим фактором захисту щитоподібної залози, зокрема від несприятливих ефектів надлишкового надходження йоду та вільних радикалів кисню [22].

Отже, в сезон підвищеної захворюваності на вірусні інфекції особливо актуальним є забезпечення організму необхідними поживними речовинами задля підтримання оптимальної роботи імунної системи. Лише із продуктами харчування отримати необхідні мікронутрієнти дуже важко, тому із цією метою доцільно застосовувати комплексну дієтичну добавку Форімун®, у складі якої вдало поєднані вітаміни С, D, цинк і селен. Форімун застосовують по 1 капсулі 1 раз на добу, тривалість курсу – 1 міс або за рекомендацією лікаря.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Ірина Пікалюк***

UA-FORM-PUB-112022-004

J. Guzman-Esquivel, H.R. Galvan-Salazar, H.P. Guzman-Solorzano та ін.

Ефективність мефенамінової кислоти в комбінації зі стандартною терапією в лікуванні COVID-19 порівняно зі стандартною терапією: рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження

Коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому-2 (SARS-CoV-2), стала безпрецедентним викликом системі охорони громадського здоров'я та призвела до загибелі значної кількості людей у всьому світі [1].

Згідно зі статистичними даними безсимптомний перебіг COVID-19 спостерігається у 28-31,4% випадків [2]. Симптоматичний перебіг інфекції SARS-CoV-2 коливається від легкого до надзвичайно тяжкого. Більшість пацієнтів переносять легку самообмежувальну інфекцію верхніх дихальних шляхів (≈80% симптоматичних пацієнтів) [3, 4], і лише в невеликої кількості хворих розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром, який може призвести до поліорганної недостатності та смерті [5]. Дослідження, в яких аналізували час, потрібний хворим на COVID-19 для досягнення нормального стану здоров'я (відповідно до стандарту медичної допомоги), повідомляють, що 50-65% пацієнтів повертаються до нормального стану здоров'я протягом 7 днів від дати встановлення діагнозу, тоді як 35% пацієнтів не відновлюють нормальний стан здоров'я навіть через 12-14 діб після отримання позитивного результату тесту [4, 7].

COVID-19 являє собою гостре вірусне захворювання, тяжкість якого пов'язана з дисрегуляцією запальної імунної відповіді, що своєю чергою гальмує розвиток захисного імунітету проти інфекції [8]. Найтяжчими ускладненнями COVID-19 є сепсисоподібне запалення, коагулопатія, респіраторні та серцево-судинні ускладнення. Терапевтичні стратегії нівелювання тяжких симптомів спрямовані на контроль вірусемії та/або запалення разом із забезпеченням оптимальної підтримки органів [8-14]. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у лікуванні COVID-19 на початку пандемії вважалося суперечливим через занепокоєння, що ця група ліків може збільшити ризик інфікування або тяжкість SARS-CoV-2 [15]. Проте Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), а також нещодавній метааналіз не виявили жодного негативного зв'язку між використанням НПЗП й інфекцією SARS-CoV-2, її наслідками [15]. НПЗП, як-от ібупрофен, можуть бути корисними для лікування ранньої стадії COVID-19 завдяки зменшенню інтенсивності запального процесу, який спричиняє розвиток лімфопенії й імуносупресії, асоційованих із тяжким перебігом захворювання [16].

Мефенамінова кислота являє собою НПЗП, який має широкий спектр дії та характеризується протизапальним, жарознижувальним і знеболювальним ефектами [17]. Ранній початок лікування мефенаміновою кислотою сприяє симптоматичному полегшенню у вигляді зниження у хворих без гіпоксії температури тіла та рівня С-реактивного білка, що може запобігти цитокіновому шторму, доводячи значну протизапальну активність мефенамінової кислоти при COVID-19 [18]. Мефенамінова кислота чинить інгібувальний вплив на серинові протеази РНК вірусу денге [19]. Деякі члени індійської експертної групи наводять власний досвід щодо ефективності мефенамінової кислоти в лікуванні COVID-19 як жарознижувального, болезаспокійливого та протизапального засобу [20]. Згідно з рекомендаціями експертної групи мефенамінова кислота (500 мг 3 р/добу протягом 7 днів) може використовуватися для лікування COVID-19 у дорослих; однак експерти підкреслюють доцільність подальших масштабних клінічних досліджень із метою підтвердження цих даних у разі лікування COVID-19 [20].

Дизайн цього дослідження передбачав випадковий відбір амбулаторних хворих на COVID-19 із метою порівняння безпеки й ефективності стандартної терапії з додаванням мефенамінової кислоти та стандартного лікування (що передбачає переважне призначення парацетамолу) [14] з плацебо.

Пацієнти та методи

Дизайн дослідження

Проспективне рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах клінічне дослідження II фази проведене протягом серпня – грудня 2020 року згідно з рекомендаціями CONSORT Statement для рандомізованих контрольованих досліджень. Мета цього випробування полягала у вивченні безпеки та здатності мефенамінової кислоти скорочувати час, потрібний для досягнення стану, прийнятного для пацієнта (СПП).

Суб'єкти дослідження

У дослідженні взяли участь чоловіки та невагітні жінки віком ≥18 років, які мали підтверджену полімеразною ланцюговою реакцією COVID-19, звернулися по медичну консультацію та мали показання для проведення лікування в амбулаторних умовах.

Лікування

Всі пацієнти отримували стандартне лікування, призначене їхнім сімейним лікарем, яке передбачало пероральний прийом 500 мг парацетамолу що 6-8 год разом із будь-якими іншими ліками, призначеними лікарем, за наявності відповідних показань (івермектин, антибіотик, противірусний засіб, стероїди, вітаміни, муколітик). Пацієнти основної групи отримували мефенамінову кислоту (500 мг) що 8 год протягом 7 днів, тоді як хворі контрольної групи приймали плацебо за такою самою схемою. Всім хворим, як основної, так і контрольної групи, призначали 20 мг омепразолу 1 р/добу протягом усього дослідження.

Кінцеві точки та спостереження

Використовували дві первинні кінцеві точки. Першою з них був час до розвитку СПП, який визначали як вираженість симптому до досягнення доброго самопочуття крізь біль і порушення функції. Другою кінцевою точкою був останній день наявності в пацієнта кожного симптому COVID-19. Наявність лихоманки, втоми, артралгії, міалгії, головного болю, болю в горлі, нудоти, блювання, діареї, запаморочення, кон'юнктивіту, ринореї, екзантеми, шкірного висипу, втрати нюху або смаку оцінювали щодня протягом дослідження. Спостереження тривало щонайменше 14 діб або до одужання/смерті пацієнта.

Статистичний аналіз

Отримані дані представлено у вигляді середнє ± стандартне відхилення (для даних із нормальним розподілом) або як медіана з міжквартильним діапазоном – МКД (для даних, розподіл яких відрізнявся від нормального). Дані узагальнювали за допомогою визначення відносного ризику (ВР) із розрахунком 95% довірчого інтервалу (ДІ), р-значення з поправкою на вік, стать, наявність ожиріння, діабету, артеріальної гіпертензії, часу прогресування та початкової тяжкості захворювання.

Результати

Для участі в дослідженні було рандомізовано 36 пацієнтів, 19 з яких становили основну групу, 17 – увійшли до складу контрольної групи.

Згідно з тимчасовими клінічними настановами ВООЗ перебіг інфекції SARS-CoV-2 у всіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, відповідав легкій (n=32; 88,9%) та середній (n=4; 11,1%) тяжкості [22, 23]. Тяжкість симптомів у всіх пацієнтів відповідно до 10-бальної візуальної аналогової шкали становила 6,5±2,7 бала, тоді як середня кількість симптомів, подібних до таких у разі COVID-19, становила 11,5 (МКД 5).

Контрольна група досягла СПП на 8,0±1,3 добу, тоді як хворі основної групи констатували досягнення СПП на 4,4±0,8 добу (p=0,020; рис., табл. 1).

Таблиця 1. **Особливості перебігу COVID-19 в основній і контрольній групах**

	Основна група, n=19	Контрольна група, n=17	p
Діб до СПП	8,0±1,3 (95% ДІ 5,4-10,7)	4,4±0,8 (95% ДІ 2,5-5,4)	0,02
СПП на 8-му добу	52,9%	94,7%	0,005
Госпіталізація	0	5,3%	0,528
Летальність	0	0	–

За результатами однофакторного та багатофакторного аналізів, пацієнти, які отримували мефенамінову кислоту одночасно зі стандартною терапією, мали майже в 16 разів більшу ймовірність досягнення СПП на 8-му добу (скорегований ВР 15,57; 95% ДІ 1,22-198,71; p=0,035) порівняно з хворими, яким призначали стандартне лікування з плацебо. Для виникнення СПП в 1 пацієнта на 8-му добу лікування або раніше потрібно було пролікувати

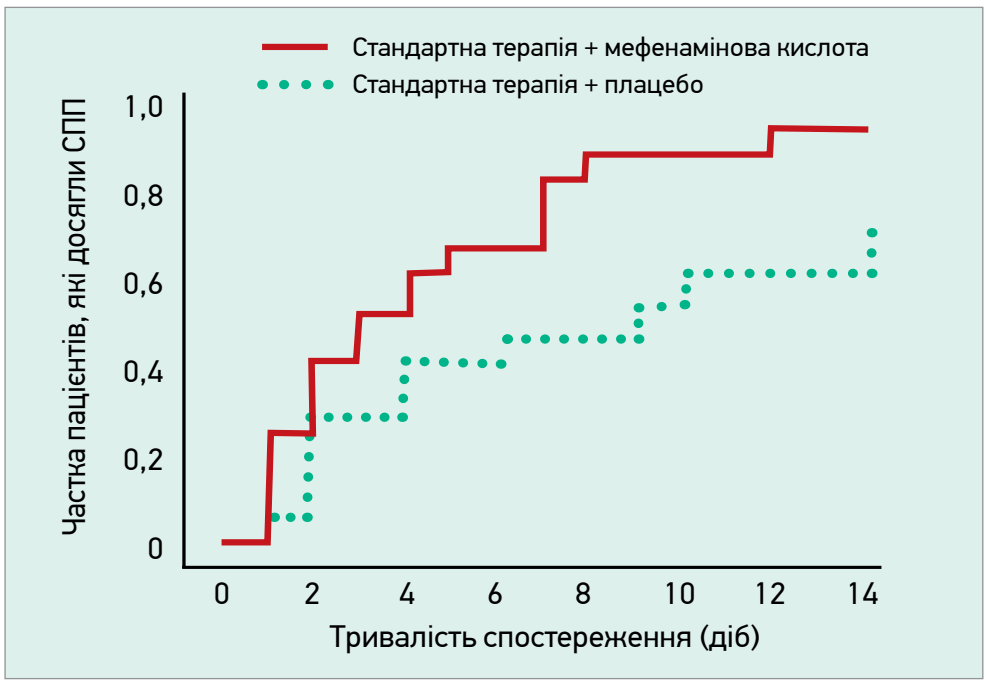


Рис. Криві Каплана – Меєра, що ілюструють поліпшення стану пацієнтів

2 пацієнтів мефенаміновою кислотою (NNT 2,4; 95% ДІ 1,50-5,89; p=0,029; табл. 2). Лише 1 пацієнт потребував госпіталізації; в дослідженні не зафіксовано жодного летального випадку, тому статистичні вірогідні міжгрупові відмінності були відсутні.

Таблиця 2. **Відносний ризик досягнення СПП на 8-му добу у хворих на COVID-19, які отримували мефенамінову кислоту**

	Значення	95% ДІ	p
Нескорегований ВР	16,00	1,72-148,43	0,015
Скорегований ВР	15,57	1,22-198,71	0,035
NNT	2,4	1,50-5,89	0,029

У групі мефенамінової кислоти всі симптоми тривали менше, ніж у контрольній групі: статистично вірогідна міжгрупова різниця зафіксована щодо таких симптомів, як головний біль, ретроорбітальний біль, біль у горлі, тенденція щодо вірогідних змін – міалгія, запаморочення, ринорея.

Стосовно можливих побічних ефектів мефенамінової кислоти: 2 пацієнти (10,5%) скаржилися на абдомінальний біль / дискомфорт протягом динамічного спостереження, проте зазначені симптоми зникли після нагадування хворим про необхідність прийому препарату разом з їжею. Усі пацієнти отримували омепразол для запобігання гострому НПЗП-асоційованому ушкодженню гастродуоденальної зони.

Обговорення

У цьому дослідженні додаткове призначення мефенамінової кислоти амбулаторним хворим на COVID-19, які отримували стандартну терапію, сприяло зменшенню тривалості патологічної симптоматики порівняно з пацієнтами, котрим призначали стандартне лікування разом із плацебо. Такі ознаки захворювання, як головний біль, біль у горлі та ретроорбітальний біль, зменшувалися значно швидше на тлі додавання мефенамінової кислоти до стандартної схеми, що також супроводжувалося скороченням часу до досягнення СПП (від 8,0±1,3 до 4,4±0,8 доби; p=0,020; табл. 1, 2).

Сприятливий вплив мефенамінової кислоти можна пояснити кількома механізмами. По-перше, зменшення вираженості симптомів досягається завдяки жарознижувальній і знеболювальній діям. Зменшення активності запального процесу є іншим важливим механізмом. З огляду на патогенез COVID-19 припускають, що НПЗП є корисними для лікування COVID-19 на ранньому етапі; можливо, зменшення інтенсивності запалення, що зумовлює виникнення лімфопенії й імуносупресії [10], запобігає прогресуванню захворювання або навіть нівелює лімфоцитопенію.

Прогресування COVID-19 асоційовано з розвитком вірус-індукованого цитокінового шторму та гіперергічною імунною відповіддю. Одним із найважливіших прозапальних цитокінів уродженого імунітету є інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Доведено, що мефенамінова кислота чинить інгібувальну дію на вміст ІЛ-6 [27] і може сприяти зменшенню прогресування інфекції.

Переважна більшість НПЗП має власний протизапальний ефект у вигляді пригнічення синтезу простагландинів завдяки впливу на циклооксигеназу (ЦОГ). Мефенаміновій кислоті також притаманний інший протизапальний механізм: NLRP3-залежна активація інфламасоми індукує продукцію цитокіна у вигляді запальної відповіді на вірусну інфекцію [28]. Отже, інфламасома NLRP3 може бути потенційною мішенню для лікування COVID-19. Вона відповідає за процесинг такого прозапального цитокіна, як ІЛ-1β. Доведено, що мефенамінова кислота вибірково інгібує інфламасому NLRP3 і вивільнення ІЛ-1β, незалежно від її ЦОГ-опосередкованої протизапальної активності [20, 29].

Припускається, що мефенамінова кислота має противірусну активність.

Висновки

У дослідженні було доведено, що прийом мефенамінової кислоти істотно зменшує симптоматику та час досягнення СПП в амбулаторних хворих на COVID-19. Терапія мефенаміновою кислотою добре переноситься та не супроводжується значними побічними ефектами. Зважаючи на ймовірну противірусну властивість і потужну протизапальну дію, призначення мефенамінової кислоти хворим на COVID-19 може бути корисним.

Guzman-Esquivel J., Galvan-Salazar H.R., Guzman-Solorzano H.P., et al. Efficacy of the use of mefenamic acid combined with standard medical care vs. standard medical care alone for the treatment of COVID-19: a randomized double-blind placebo-controlled trial. 2022. doi: 10.3892/ijmm.2022.5084.

Підготувала ***Тетяна Можина***

Здоров'я України ©®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2023 РІК!

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете
- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» **https://peredplata.ukrposhta.ua**
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:
- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 631,76 грн, на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 635,16 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 7 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1104,55 грн, на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на півріччя –320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 949,00 грн, на півріччя – 477,50 грн

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

О.А. Голубовська, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця;
О.А. Галушко, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Досвід застосування синдромно-патогенетичної терапії у пацієнтів із постковідним синдромом

О.А. Голубовська

О.А. Галушко

На початку 20-х років XXI століття людство стало свідком безпрецедентної пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої SARS-CoV-2. COVID-19 упевнено й агресивно крокує планетою, зокрема, станом на 5 серпня 2022 року в світі налічувалося 579 092 623 підтверджені випадки COVID-19 зі 6 407 556 летальними випадками [1].

Вірус SARS-CoV-2 здатен уражати різноманітні види клітин організму, що визначає тип і тяжкість наслідків COVID-19, а завершення гострої фази хвороби не завжди означає повне одужання пацієнта [2]. Термін «хронічний» або «тривалий» перебіг інфекційного процесу передбачає персистенцію збудника. Згідно з термінологією Американського товариства фахівців з інфекційних захворювань (IDSA), такий феномен описано як тривалий COVID, пост-COVID-синдром і пост-гострий COVID-19-синдром, а Гарвардською медичною школою вживається термін «постковідні далекобійники» [3].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, час від початку до клінічного одужання при легких випадках COVID-19 становить ≈2 тиж, у разі тяжких або критичних випадків – від 3 до 6 тиж. Проте в багатьох пацієнтів певні симптоми тривають упродовж місяців. Підтверджені стійкі ушкодження багатьох органів і систем (легень, серця, мозку, нирок і судинної системи) в пацієнтів, які перенесли COVID-19. Такі ушкодження спричинені тяжкими запальними реакціями, тромботичною мікроангіопатією, венозною тромбоемболією і кисневою недостатністю, які виявлялися навіть у безсимптомних пацієнтів із пневмонією, зумовленою COVID-19 [2].

При гострому COVID-19 ознаки та симптоми захворювання зберігаються до 4 тиж, за тривалого симптоматичного COVID-19 – від 4 до 12 тиж, у разі пост-COVID-19-синдрому – >12 тиж і не пояснюються альтернативним діагнозом, тобто термін «пост-COVID-19-синдром» застосовують у випадку збереження патологічного стану після перенесеного COVID-19 за відсутності в організмі пацієнта збудника цього захворювання [3].

Post-COVID long-hauler («далекобійник») – особа, в якої діагностовано COVID-19, спричинений SARS-CoV-2, і яка не повернулася до вихідного рівня стану здоров'я та функціонування організму через 6 міс після перенесеного захворювання [3, 4]. «Далекобійниками» стають, за різними оцінками, від 10 до 50% пацієнтів, які перенесли COVID-19: в однієї частини таких хворих наявні незворотні ушкодження легень, серця, нирок або мозку, які порушують функціонування зазначених органів; у іншої – незважаючи на відсутність помітних ушкоджень органів, все ж спостерігаються виснажливі симптоми [4].

Попри надзвичайну поширеність синдрому пост-COVID-19 й досі немає чітких рекомендацій щодо лікування таких хворих. У світі досліджується ефективність багатьох лікарських засобів для лікування постковідного синдрому – від протизапальних засобів до спазмолітиків [5]. З огляду на це вирішено провести аналіз наявної літератури щодо такої проблеми та представити власний досвід лікування цієї складної категорії пацієнтів.

Матеріали та методи

Для вирішення поставленого завдання було проведено аналіз літературних джерел в електронних базах даних: The Cochrane Collaboration The Cochrane Library (http://www.cochrane.org); The National Center for Biotechnology Information (https://www.ncbi.nlm.nih.gov); Medscape from WebMD (http://www.medscape.com); https://www.uptodate.com; Centers for Disease Control and Prevention (https://www.cdc.gov) за ключовими словами long COVID, post-COVID syndrome, post-COVID conditions, post-COVID long-haulers, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, post-COVID-19 rehabilitation, xylitol, arginine, carnitine, edaravone. За українськими відповідниками зазначених ключових слів виконано пошук на сайті Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського (http://www.nbuv.gov.ua) і спеціалізованого медичного порталу health-ua.com. Також проаналізовано всі релевантні посилання в отриманих джерелах.

Клінічне дослідження проведене за участю у ролі пацієнтів 50 лікарів із 20 областей України, які перехворіли на COVID-19 різного ступеня тяжкості. Від усіх учасників цього постмаркетингового обсерваційного клінічного випробування, проведеного з дотриманням спеціальних міжнародних правил Належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) і вимог наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 року «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», отримано інформовану згоду на участь у дослідженні. Отримані результати середніх величин наведені у вигляді середнього арифметичного та його середньої похибки (M±m); порівняння поміж показниками різних термінів проведено за допомогою парного t-критерію Стьюдента.

Результати й обговорення

В результаті наукового пошуку було встановлено, що пусковими в розвитку постковідних ускладнень є три патофізіологічні синдроми: ендотеліїт, системне фонове запалення, пульмоніт і виражений клінічний синдром – астенія (рис.).

Ендотеліїт – один із провідних синдромів при COVID-19 та пускових механізмів лонгковідного синдрому. Вірус SARS-CoV 2 може безпосередньо інфікувати ендотеліальні клітини шляхом потрапляння через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2, внаслідок чого спричинити дифузне запалення ендотелію. Вірус також здатний інфікувати епітеліоцити кровоносних судин людини. Пряме ураження ендотеліоцитів вірусом або їх опосередковане ушкодження імунними клітинами, цитокінами та вільними радикалами

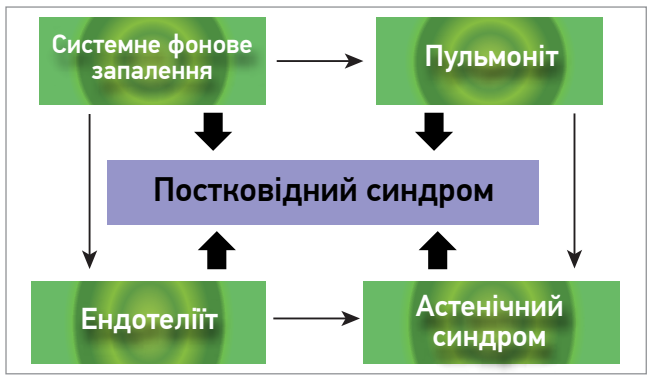


Рис. Основні механізми формування постковідного синдрому

може бути причиною вираженої дисфункції ендотелію, що в подальшому зумовлює порушення мікроциркуляції, вазоконстрикцію, розвиток ішемії органів, запалення та набряк тканин, прокоагуляцію [3, 5]. В поєднанні з хронічним запаленням (як наслідок ендотеліальної дисфункції) спостерігаються гіперкоагуляція, підвищення рівня фібриногену, сповільнення процесів фібринолізу й антикоагуляції, що може спричинити формування тромбів [6].

Установлено, що після перенесеного COVID-19 у пацієнтів як наслідок ушкодження ендотелію судин ризик тромбоемболії зростає на 25%, з'являється вазоконстрикція. Внаслідок ураження міокарда в постковідних пацієнтів спостерігаються аритмії, на 22% зростає ризик інфарктів, у міокарді розвиваються порушення перфузії та ішемічні зміни [7].

Системне фонове «тліюче» запалення в постковідному періоді виникає унаслідок ушкодження цитокінами та вільними радикалами ендотелію судин при гіперімунній реакції [8]; у пацієнтів навіть через 2 тиж після одужання концентрація цитокінів у сироватці крові (інтерлейкіни (IL) 2, 4, 6, 17) була вищою порівняно з контрольною групою, що свідчить про продовження запального процесу після одужання [9]. Цитокіни збільшують проникність гематоенцефалічного бар'єра, внаслідок чого SARS-CoV-2 може інфікувати астроцити та мікроглію, активувати каскад нейрозапалення і нейродегенерації [10].

SARS-CoV-2 спричиняє ускладнення в центральній нервовій системі (ЦНС) унаслідок системного гіперзапалення, пов'язаного з вродженим імунітетом (провокується зв'язуванням білка S1 з експресуючими ACE2-клітинами), нейросудинною ендотеліальною дисфункцією [10]. Окрім цього, не виключається і пряме ураження вірусом SARS-CoV-2 клітин ЦНС [2].

Серед непрямих механізмів залучення мозку варто відзначити порушення регуляції цитокінів, трансміграцію периферичних імунних клітин, автоімунну агресію, гіпоксичну травму, тромботичну мікроангіопатію [10].

Вірус SARS-CoV 2 може порушувати рівновагу між ядерним фактором транскрипції NF κB (експресія цитокінів) і активацією Nrf2 (експресія

антиоксидантних ферментів). Оксидативний стрес є важливим чинником у патогенезі COVID-19, погіршуючи наслідки цитокінового шторму, згортання крові та гіпоксії, що зумовлює ушкодження тканин, **пульмоніт (пневмонію), ураження дихальної системи** та поліорганну недостатність [11].

Дисрегуляторна активація моноцитарних фагоцитів, розвиток генералізованого тромбозу мікроциркуляторного русла, прогресуючий внутрішньоальвеолярний та інтерстиціальний фіброз – серед важливих ланок патоморфогенезу інтерстиціальної пневмонії при COVID-19. В ексудативній та проліферативній стадіях переважають реакції Т-клітинного імунітету як відповідь на проникнення вірусу SARS-CoV-2, проте у фібротичній фазі загальна кількість Т-лімфоцитів суттєво зменшується. Домінування CD8+ Т-лімфоцитів-супресорів над CD4+ Т-лімфоцитами-хелперами пов'язують з механізмами можливого автоімунного ураження [12].

Ушкодження легень унаслідок проникнення коронавірусу та впливу цитокінів на ендотелій судин й альвеолярний комплекс (із розвитком рентгенологічного симптому матового скла) спричиняє інтерстиційну пневмонію, активацію процесу фіброзоутворення і порушення функціонування легень [12].

Цитокіновий шторм зумовлює активацію коагуляційних шляхів під час імунної відповіді на інфекцію, що спричиняє дисбаланс між проі антикоагулянтними факторами та в подальшому мікротромбоз, поширену внутрішньосудинну коагуляцію, поліорганну недостатність [13, 14]. IL-6, фактор некрозу пухлини (TNF) та інтерферон-гамма (IFN-γ) – цитокіни, які відіграють важливу роль у патогенезі запального ушкодження легень, що спостерігається при COVID-19 [14].

Частими неврологічними симптомами, які супроводжують COVID-19, є запаморочення, головний біль, порушення свідомості. Хвороба може викликати і складніші неврологічні дисфункції: енцефалопатії, енцефаліт, менінгіт, гострий дисемінований енцефаломієліт, судомні напади, інсульт, нейром'язові розлади [3].

Виражений астенічний синдром, який суттєво погіршує якість життя і знижує працездатність лонгковідних пацієнтів, розвивається доволі часто; можуть тривало реєструватися запалення низької інтенсивності в головному мозку, автоімунне ушкодження чи зменшення припливу крові до головного мозку (або їх поєднання). Накопичення у ЦНС прозапальних цитокінів може спричиняти дисрегуляцію центральних структур і вегетативну дисфункцію (підвищену температуру тіла, порушення циклу сну / неспання, когнітивні порушення, швидку втомлюваність) [4].

Проявами лонгковідного астенічного синдрому є психічні проблеми та загальне виснаження хворого, які характеризуються швидкою втомлюваністю, дратівливою слабкістю, афективною лабільністю, сльозливістю, розладами пам'яті. Масивне медикаментозне навантаження при лікуванні COVID-19, тривалий і виснажливий перебіг захворювання з дихальною недостатністю та водно-електролітним дисбалансом, тяжкі супутні чи некомпенсовані системні захворювання розглядаються як можливі причини виникнення астенії при лонгковідному синдромі [3].

Наслідками масштабної вірусної реплікації та цитокінового шторму є масивне ураження органів і тканин організму: ендотелію судин (системне запалення, порушення коагуляційного гомеостазу, тромбоемболії); легень (пневмонія і гострий респіраторний дистрес-синдром, ГРДС); серцево-судинної системи (інфаркти, міокардит); нервової системи (цереброваскулярні, нейродегенеративні порушення) тощо [15].

Важливими підходами в лікуванні «тліючого» системного запалення є зменшення рівня цитокінів та інших медіаторів, зниження проникності гематоенцефалічного бар'єра; корекція порушення ендотеліальної функції; підвищення ефективності внутрішніх антиоксидантних систем організму [3].

З-поміж стратегічних напрямків терапії постковідного синдрому слід відзначити усунення водно-електролітних та метаболічних порушень; моніторинг і корекцію порушень при супутніх патологіях; профілактику розвитку метаболічних розладів (кетоацидозу); усунення внутрішньоклітинного енергодефіциту, «тліючого» системного запалення [3].

Проведений аналіз літературних джерел показав, що одним з ефективних речовин для профілактики та лікування цитокінового шторму на тлі тяжкого перебігу COVID-19 і розвитку ГРДС може бути едаравон.

Едаравон (3-метил-1-феніл-2-піразолін-5-он) – низькомолекулярний антиоксидант широкого спектра дії, який є акцептором як водо-, так і жиророзчинних активних форм кисню (АФК) та виявляє численні плейотропні властивості (протизапальні, імуномодулювальні, антицитокінові, антиапоптичні, антинекротичні, антифіброзні, мембраностабілізувальні, протекторні щодо легень) [16, 17].

Призначення едаравону покращувало індукований фіброз легень, послаблювало оксидативний стрес та активацію цитокінового сигнального шляху TGF-β_1/Smad3, що свідчить про його перспективність як препарату-кандидата для лікування початкової стадії фіброзу легень, асоційованого із ГРДС [18]. Едаравон забезпечував послаблення гіперпроникності, індукованої цитокінами, в мікроваскулярних ендотеліальних клітинах легень людини [17, 19].

Терапія едаравоном, розпочата в ранній та/або другій перехідній фазі, може попередити прогресування цитокінового шторму в пацієнтів із групи високого ризику, а також усувати його прояви при ГРДС на третій стадії захворювання. Призначення препарату може знижувати потребу у вентиляції та/або її тривалість, а також летальність і застосовуватися в ролі допоміжної терапії при лікуванні тяжкого інфікування COVID-19 [17].

Ще одним перспективним напрямом лікування хворих із COVID-19 є покращення мікроциркуляції та відновлення функції ендотелію легеневих капілярів шляхом збільшення вмісту NO. Із цією метою в багатьох дослідженнях пропонується використовувати L-аргінін [7].

L-аргінін (2-аміно-5-гуанідиновалеріанова кислота) є умовно незамінною амінокислотою, активним клітинним регулятором фізіологічних процесів організму людини [20, 21].

Амінокислота L-аргінін – субстрат для синтезу NO; відновлюючи його вміст у легеневій тканині, внаслідок чого покращує мікроциркуляцію, сприяє вазодилатації непосмугованої мускулатури бронхів і зниженню артеріального тиску в гіпертензивних хворих, запобігає активації та адгезії лімфоцитів і тромбоцитів, відновлює ендотелій легеневих артерій та активізує його вазомоторну функцію [7, 21, 22]. L-аргінін забезпечує протекторний вплив, важливий для пацієнтів у критичному стані, завдяки антигіпоксантній, мембраностабілізувальній, цитопротекторній, антиоксидантній та дезінтоксикаційній активності. Екзогенне надходження L-аргініну як субстрату для синтезу NO патогенетично обґрунтовано для зменшення проявів ендотеліальної дисфункції та в лонгковідних пацієнтів [6].

Аналіз можливих засобів для лікування постковідного синдрому показав, що одним із компонентів програми лікування цих станів може бути левокарнітин **(L-карнітин)** – природна сполука, яка бере участь в енергетичному обміні та метаболізмі кетонових тіл, а також є необхідною для транспортування в мітохондрії довголанцюгових жирних кислот (енергетичного субстрату для всіх тканин, окрім мозку) і їхнього подальшого β-окиснення з утворенням енергії [7, 22, 23].

L-карнітин може бути корисним для лонгковідних пацієнтів завдяки імуномодулювальному впливу, пригніченню оксидативного стресу, біомедіаторів запалення, зокрема С-реактивного білка (СРБ), TNF та IL-6, що може сприяти подоланню цитокінового шторму [7, 23].

При огляді можливостей проведення патогенетичного лікування доцільно також згадати, що як ефективне джерело енергії у постковідних пацієнтів може бути використаний **ксилітол** [24]. Завдяки своїм ефектам ксилітол сприяє регідратації та зменшенню кетогенезу і кетоацидозу при некомпенсованому цукровому діабеті [25, 26]; його рекомендується призначати для зменшення інтоксикації та покращення мікроциркуляції у періопераційному періоді, а також для лікування станів кетоацидозу різної етіології [27, 28].

Результати клінічного дослідження

З огляду на важливість розробки й апробації методів терапії COVID-19, проти якої немає специфічних етіотропних ліків, а також для усунення наслідків цього захворювання на особливу увагу в сучасних реаліях заслуговує комплексний синдромно-патогенетичний підхід, який полягає у практичному клінічному використанні лікарями медичних засобів, не зареєстрованих для терапії саме COVID-19 [7].

У цьому клінічному випробуванні використано синдромно-патогенетичний підхід, спрямований на полегшення загального стану та підвищення якості життя пацієнта із синдромом «далекобійника», що виник унаслідок COVID-19; зазначений підхід забезпечено застосуванням додатково до базисного лікування інфузійної терапії препаратами Ксаврон® (едаравон), Тіворель® (L-аргінін, L-карнітин) і Ксилат® (ксилітол + електроліти) в реконвалесцентів COVID-19, які продовжували скаржитися на характерні для постковідного періоду підвищену втомлюваність з крайньою нестійкістю настрою, ослаблення самоконтролю, нетерплячість, непосидючість, порушення сну, втрату здатності до тривалого розумового та фізичного напруження, непереносимість гучних звуків, яскраве світло, різкі запахи. Важливим є те, що всі пацієнти, що виявили бажання лікуватися за зазначеною схемою, не мали ознак дихальної недостатності та не потребували лікування в умовах відділень інтенсивної терапії.

У хворих досліджуваної групи комбінацію зазначених препаратів вводили за такою схемою: Ксаврон® (по 20-30 мл 2 р/добу внутрішньовенно), Тіворель® (1 флакон 1 р/добу внутрішньовенно) та Ксилат® (внутрішньовенно краплинно 400-600 мл (6-10 мл/кг) 1 р/добу); 10-14-денну терапію розпочинали якнайраніше після госпіталізації.

Під час надходження та виписки зі стаціонару в пацієнтів оцінювали стан психоемоційної сфери (госпітальна шкала тривожності й депресії HADS, індекс Бартела, модифікована шкала Ренкіна, опитувальний лист EQ-5D для оцінки якості життя, виразність астенії за суб'єктивною шкалою оцінки MFI-20). У цих самих контрольних точках проводилися загальний клінічний аналіз крові та визначення лейкоцитарної формули (еритроцити, гемоглобін, гематокрит, тромбоцити, ШОЕ, лейкоцити, базофіли, еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити), вимірювався рівень глюкози

Продовження на стор. 32.

О.А. Голубовська, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця;
О.А. Галушко, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Досвід застосування синдромно-патогенетичної терапії у пацієнтів із постковідним синдромом

Продовження. Початок на стор. 30.

крові, оцінювалися показники гомеостазу за коагулограмою (фібриноген, протромбіновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення, активований частковий тромбопластиновий час), уміст у крові СРБ й IL-6. Здійснювався моніторинг температури тіла, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, сатурації киснем крові пацієнтів (1-й день, 7-й день та при виписці). Реєстрували кількість ліжко-днів, проведених у стаціонарі лонгковідними пацієнтами. Основні результати дослідження представлені в таблицях 1-3.

Наведені результати температурного скринінгу, вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, проведених під час надходження до стаціонару, на 7-й день перебування і під час виписки, свідчать про достовірне зниження ($p<0,01$) температури тіла, достовірну ($p<0,05$) нормалізацію артеріального тиску та частоти серцевих скорочень.

Середній термін перебування пацієнтів у стаціонарі, яким призначалася синдромно-патогенетична інфузійна терапія, становив 10,06±0,23 доби. Результати терапії лонгковідних пацієнтів до і після синдромно-патогенетичного лікування за клінічним аналізом крові та лейкоцитарною формулою представлено в таблиці 2, стан системи гемостазу згідно з даними коагулограми наведено в таблиці 3.

Позитивна динаміка лікування простежувалася і за змінами рівня сатурації крові. Так, під час надходження до стаціонару рівень SpO_2 становив 93,40±0,56%, на 7-й день лікування – 95,81±0,44% ($p<0,05$), під час виписки він зростав до 97,46±0,18% ($p<0,01$). З 19 пацієнтів під час надходження на стаціонарне лікування спостерігалися патологічні зміни на ЕКГ ішемічного чи метаболічного характеру. Після проведення синдромно-патогенетичної терапії у 15 з них (78,9%) відзначено покращення самопочуття і значну позитивну динаміку кривої електрокардіограми. В постковідних пацієнтів серед важливих результатів спостерігалася стабілізація рівня глюкози крові натще: від початкового рівня 8,75±0,87 ммоль/л до 6,30±0,33 ммоль/л ($p<0,05$).

Вміст СРБ – маркера запального процесу в легеневій тканині й індикатора цитокінового шторму і ГРДС – у крові пацієнтів підпорядковувався негаусівському розподілу та помітно знижувався: до лікування медіана концентрації становила 2,0 мг/л (Q1: 0,51; Q3: 3,0), після лікування – 0 мг/л (Q1: 0; Q3: 0,08) ($p<0,05$), що може свідчити про протизапальну активність комбінованої інфузійної терапії.

За госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) стан пацієнтів на початку терапії оцінено в 6,11±0,95 бала, тобто як дуже близький до субклінічно вираженої тривоги/депресії, під час виписки відзначено помітне покращення емоційного стану (4,11±0,77 бала). Відповідно до шкали повсякденної життєдіяльності Бартела (індекс Бартела), яку використовують як скринінг для оцінки рівня побутової активності, стан пацієнтів у балах оцінено як легку залежність у повсякденному житті: 97,44±0,84 бала під час надходження до стаціонару та 100,00 бала – під час виписки ($p<0,05$).

Дані опитувального листа EQ-5D як кількісного показника стану здоров'я вказують на значне покращення фізичних і психоемоційних показників якості життя: 58,33±1,67 та 80,00±2,89 бала до та після лікування відповідно ($p<0,05$). За суб'єктивною шкалою оцінки астенії MFI-20 у 46 лонгковідних пацієнтів під час надходження на стаціонарне лікування відзначено виражену астенію, а в 4 – помірну; слід зауважити, що в жодного з пацієнтів, що пройшли пропоновану нами синдромно-патогенетичну терапію, під час виписки не виявлено вираженої астенії; хворі відзначили перехід до помірних проявів або повної їх відсутності. Вищезазначені дані можуть свідчити про комплексну нейропротекторну активність досліджуваної комбінації лікарських засобів.

Слід зазначити, що покращення стану (зникнення або зменшення вираженості характерних скарг) після проведеного комплексу лікування відзначило 43 пацієнти (86,0%), часткове покращення – 4 хворих (8,0%), а 3 пацієнтів (6,0%) почували себе так само, як і до лікування.

Отже, результати клінічного випробування продемонстрували потенційну ефективність запропонованої схеми лікування в комплексній терапії пацієнтів, госпіталізованих через наслідки COVID-19. На нашу думку, використання цієї схеми може ефективно запобігати розвитку можливих ускладнень (пневмонія, дихальна недостатність, зміни реологічних і фібринолітичних властивостей крові, фіброзів, підвищеного тромбоутворення, ураження серцево-судинної та нервової систем), знижувати частоту і тяжкість інвалідизації та покращувати якість життя пацієнтів після перенесеного COVID-19.

Таблиця 1. **Результати моніторингу температури тіла, артеріального тиску та частоти скорочень (M±m)**

Параметр	Під час надходження	На 7-й день	Під час виписки
Температурний скринінг, °C	37,42±0,08	36,79±0,04**	36,66±0,02**
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	138,54±2,13	130,56±2,03*	127,27±1,72**
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	85,00±1,49	80,78±1,10*	78,75±0,96**
Частота серцевих скорочень, уд./хв	94,50±2,02	80,84±1,41**	74,20±1,13**

*Примітки: * – достовірна різниця ($p<0,05$) порівняно з показниками під час надходження; ** – достовірна різниця ($p<0,01$) порівняно з показниками під час надходження.*

Таблиця 2. **Результати загального клінічного аналізу крові (M±m)**

Параметр	Під час надходження	На 7-й день	Під час виписки
Гемоглобін, г/л	144,46±2,46	140,73±2,84	135,48±1,58*
Гематокрит, %	42,99±0,53	40,06±0,82*	38,97±0,51**
ШОЕ, мм/год	19,81±0,98	15,24±2,03*	12,41±1,36**
Еритроцити, $\times10^{12}$/л	4,89±0,08	4,67±0,12	4,37±0,07*
Тромбоцити, $\times10^{9}$/л	263,72±8,19	253,47±7,38	244,88±6,45
Лейкоцити, $\times10^{9}$/л	10,58±0,56	8,14±0,97*	6,53±0,23**

*Примітки: * – достовірна різниця ($p<0,05$) порівняно з показниками до лікування; ** – достовірна різниця ($p<0,01$) порівняно з показниками до лікування.*

Таблиця 3. **Оцінка стану системи згортання крові (M±m)**

Етап лікування	Фібриноген, г/л	Протромбіновий час, с	ПТІ, %	МНВ, Од	АЧТЧ, с
До лікування	4,05±0,19	12,25±0,61	89,58±2,25	1,16±0,06	24,82±0,75
Після лікування	3,11±0,23**	11,28±0,70	92,75±2,30	1,06±0,08	30,31±1,04**

*Примітки: ПТІ – протромбіновий індекс; МНВ – Міжнародне нормалізоване відношення; АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час; ** – достовірна різниця ($p<0,01$) порівняно з показниками до лікування*

ВИСНОВКИ

При обґрунтуванні обрання засобів терапії ураховано механізми патофізіологічних синдромів, які є пусковими в розвитку лонгковідних ускладнень: системне фонове запалення, ендотеліїт, пульмоніт і виражений клінічний синдром – астенія.

Обраний синдромно-патогенетичний підхід до лікування лонгковідних пацієнтів полягає у комбінованому призначенні інфузійних лікарських препаратів: Ксаврону – для усунення системного запалення внаслідок оксидативного стресу та цитокінового шторму, Тіворелю – для захисту серцево-судинної системи, Ксилату – як джерела енергії для подолання астенічного синдрому.

Результати цього клінічного випробування за участю пацієнтів, які працюють лікарями в різних регіонах України, демонструють, що після включення додатково до основної терапії лонгковідним пацієнтам засобів запропонованої схеми лікування достовірно покращувався стан більшості хворих (86,0%), спостерігалась клінічна стабілізація стану здоров'я: нормалізація температури, артеріального тиску, серцевого ритму, показників крові й ЕКГ, сатурації, глюкози крові, сну, загального самопочуття і настрою; також відзначені значна регресія неврологічної симптоматики, покращення пам'яті та уваги, працездатності, толерантності до фізичних навантажень; зникнення астенічних та тривожних станів, головного болю, болю в м'язах, апатії, запаморочення, задишки, тахікардії, синдрому хронічної втоми, явищ інтоксикації. Отже, хоча дані в цьому огляді вказують на ефективність запропонованого синдромно-патогенетичного підходу в пацієнтів із постковідним синдромом, для підтвердження цієї тенденції необхідне подальше проведення великих якісних випробувань.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ефективність і безпека інозину пранобексу в лікуванні пацієнтів із COVID-19

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) спонукала до прискореного пошуку ліків і вакцин для зниження захворюваності, смертності та стримування поширення інфекції. У пошуку доступного лікування COVID-19 було отримано позитивний досвід застосування інозину пранобексу.

Інозину пранобекс (inosine pranobex) – імуномодулятор із широким спектром противірусних властивостей, ліцензований у деяких країнах для лікування різних вірусних інфекцій. Інозин посилює як уроджений, так і набутий імунітет, що допомагає взяти під контроль вірусні інфекції, включно з коронавірусними. На першій лінії захисту від будь-якої вірусної інфекції перебувають природні кілери (NK), які вбивають інфіковані клітини швидко й безпосередньо, не чекаючи розпізнавання та презентації антигена. Інозин сприяє раньому та стійкому збільшенню NK-клітинного пулу циркулювальних лімфоцитів, посилює синтез пуринових нуклеотидів, експресію ліганду NKG2D і клітинну чутливість до NKG2D-залежної цитотоксичності NK-клітин у метаболічно активних клітинах. Окрім того, він потенціює хемотаксис і фагоцитоз нейтрофілів, моноцитів і макрофагів. Незабаром після виникнення вірусної інфекції синтез клітинної РНК і білка помітно пригнічується. Інозин посилює синтез РНК у клітинах людини, одночасно зменшуючи синтез вірусної РНК. Інозин також модулює адаптивний імунітет, зумовлюючи сплеск кількості імуноглобуліну G і поверхневих маркерів комплементу. Це, своєю чергою, посилює NK-активність еозинофілів.

З огляду на перелічені ефекти було сформульовано гіпотезу, що інозин може бути корисним у лікуванні COVID-19. У клінічному дослідженні фази III оцінювали ефективність і безпеку інозину пранобексу при додаванні до стандартного лікування симптомних пацієнтів із COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості.

Матеріал і методи

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження проводилося з 8 лютого по 16 червня 2021 року на базі 11 медичних закладів Індії. До нього залучали госпіталізованих і амбулаторних пацієнтів віком 18-75 років із лабораторно підтвердженою коронавірусною інфекцією легкого/середнього ступеня тяжкості, насиченням крові киснем ≥90%, частотою дихання ≤30 на хв і симптомами COVID-19, які відповідали переліку Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ): гарячка, головний біль, міалгія, кашель, біль у горлі або задишка. Стандартне лікування COVID-19, що входило до індійського клінічного протоколу на той час, включало азитроміцин, гідроксихлорохін, таблетки цинку, вітаміни C і D_3. Інозину пранобекс призначали у формі таблеток 500 мг у дозі 50 мг/кг маси тіла на день, яку округлювали до найближчих 500 мг (максимальна доза – 4 г на день). Тривалість лікування становила 10 днів.

Результати

Усього в дослідження було залучено 416 пацієнтів. Із них 206 були рандомізовані для отримання інозину пранобексу додатково до стандартного лікування та 210 – для отримання плацебо разом зі стандартним лікуванням.

Ефективність лікування оцінювали за двома первинними кінцевими точками – показниками клінічної відповіді (КВ) та клінічного одужання (КО). КВ визначали як покращення на 2 бали або зникнення симптомів (ступінь 2 або нижче), КО – як зникнення симптомів (ступінь 2 або нижче) за модифікованою шкалою ВООЗ.

Основні результати дослідження представлено на рисунках. Частота досягнення КВ на 6-й день лікування як у загальній популяції дослідження, так і серед негоспіталізованих пацієнтів була значно вищою в групі інозину пранобексу, ніж у групі плацебо (рис. 1). КО на 6-й день лікування як у загальній популяції дослідження, так і серед негоспіталізованих пацієнтів було значно вищим у групі інозину пранобексу, ніж у групі плацебо (рис. 2).

Як вторинний критерій ефективності лікування оцінювали час до настання КВ та КО. КВ наставала значно раніше в групі

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні інозину пранобекс представлений компанією World Medicine під назвою Іноседа. Препарат доступний у двох лікарських формах: таблетки для дорослих по 500 мг і сироп для дітей віком від 1 року (5 мл сиропу містить інозину пранобексу 250 мг). За класифікацією АТХ інозину пранобекс належить до фармакотерапевтичної групи противірусних засобів прямої дії. Показання: при герпетичній інфекції й інших вірусних захворюваннях із підтвердженими порушеннями імунної системи. Серед протипоказань зазначена лише підвищена чутливість до активної речовини та/або допоміжних речовин лікарського засобу. Інозину пранобекс у дорослих слід застосовувати в дозі 6-8 таблеток на добу. У лікуванні дітей варто дотримуватися таблиці дозування з інструкції препарату. Тривалість лікування варіюється залежно від виду захворювання. Застосування лікарського засобу зазвичай продовжують протягом 1 або 2 діб після зникнення симптомів. Не слід застосовувати препарат одночасно з кортикостероїдами, імуноглобулінами та цитостатиками.

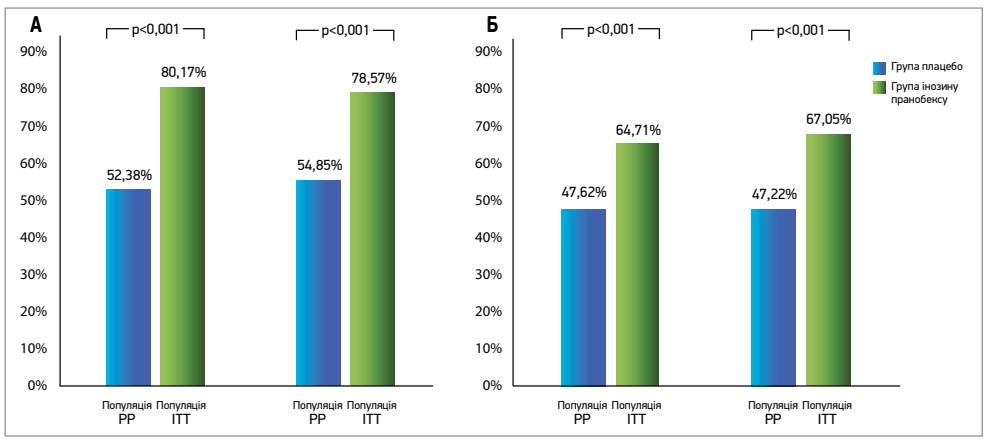


Рис. 1. Клінічна відповідь на 6-й день лікування в пацієнтів із COVID-19 (А – негоспіталізовані пацієнти, Б – загальна популяція дослідження)

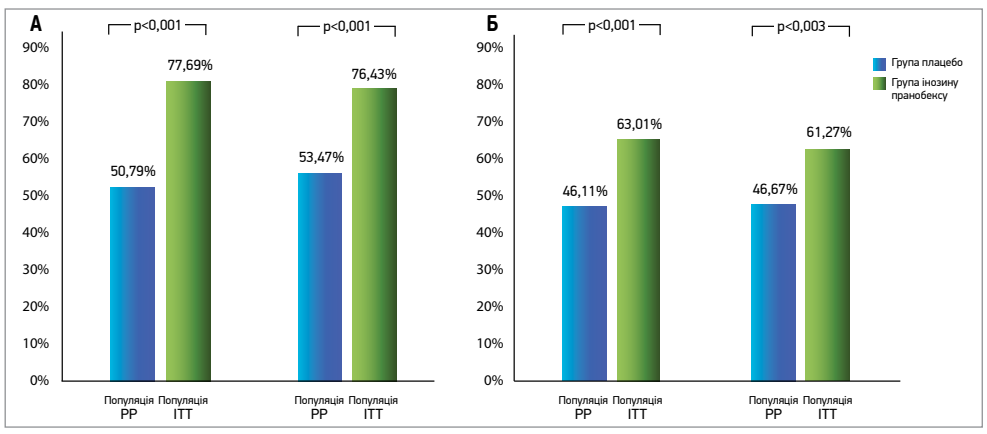


Рис. 2. Клінічне одужання на 6-й день лікування в пацієнтів із COVID-19 (А – негоспіталізовані пацієнти, Б – загальна популяція дослідження)

Лікування герпетичної інфекції та інших вірусних захворювань із підтвердженими порушеннями імунної системи

Пряма противірусна дія

інозину пранобекс

Для дітей від 1-го року
Сироп зі смаком чорниці, флакон 120 мл

Для дорослих
Таблетки по 500 мг №20

ІНОСЕДА (сироп). Показання. При герпетичній інфекції та інших вірусних захворюваннях із підтвердженими порушеннями імунної системи. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Діти.** Віком від 1 року. **Побічні реакції.** Єдиною постійною побічною реакцією під час лікування інозином є тимчасове підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові та у сечі, що повертається до початкових нормальних значень за кілька діб після закінчення лікування. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛАЧ САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД. *ЗАТВЕРДЖЕНО МОЗ України №2338 від 15.10.2020 р. РП №UA/18382/01/01.* **ІНОСЕДА (таблетки). Показання.** При герпетичній інфекції та інших вірусних захворюваннях із підтвердженими порушеннями імунної системи. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Діти.** У даній лікарській формі лікарський засіб не призначений для застосування дітям. Дітям віком від 1 року лікарський засіб слід застосовувати у формі сиропу. **Побічні реакції.** Єдиною постійною побічною реакцією під час лікування інозином є тимчасове підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові та у сечі, що повертається до початкових нормальних значень за кілька діб після закінчення лікування. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛАЧ САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД, Грузія. *ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №399 від 05.03.2021 р. РП №UA/18382/02/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконагляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmaconadzor@biaktina.ua*

WORLD MEDICINE Pharmaceutical Company
Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua
www.worldmedicine.ua

інозину пранобексу, ніж у групі плацебо як серед негоспіталізованих пацієнтів (6 проти 7 днів; p<0,001), так і в загальній популяції (6 проти 8 днів; p<0,001). Середній проміжок часу до КО також був значно коротшим у групі інозину пранобексу, ніж у групі плацебо, як серед негоспіталізованих пацієнтів (6 проти 7 днів; p<0,001), так і в загальній популяції (6 проти 8 днів; p<0,001).

Популяція PP (per protocol) включала пацієнтів, які повністю виконали протокол дослідження; популяція ITT (intention to treat) включала пацієнтів, які були рандомізовані в групи й отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.

Безпеку лікування оцінювали за частотою побічних явищ. Вони були легкими та рідшими в групі інозину пранобексу (12 з 11 пацієнтів проти 23 із 21 пацієнта в групі плацебо). Єдиною постійною побічною реакцією під час лікування інозином є тимчасове підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові та в сечі, що повертається до початкових нормальних значень за кілька діб після закінчення лікування (інозин є синтетичним похідним пурину). Шість пацієнтів (2,91%) у групі інозину та 4 (1,90%) у групі плацебо припинили лікування через високий рівень сечової кислоти.

Про нові або неочікувані побічні ефекти не повідомлялося. До 14-го дня спостереження смертельних випадків у групі інозину не було, тоді як у групі плацебо було зафіксовано дві смерті. Жоден пацієнт у жодній групі не отримував терапію кортикостероїдами. Прихильність пацієнтів до лікування становила 100% у групі інозину та 99,71% у групі плацебо.

Обговорення та висновок

Як у загальній популяції дослідження, так і серед негоспіталізованих пацієнтів на 6-й день лікування було досягнуто значно вищої частоти КВ та КО в групі інозину пранобексу, ніж у групі плацебо. Крім того, додавання імуномодулятора до стандартної терапії COVID-19 сприяло більш ранньому покращенню та повному усуненню симптомів. Отже, інозин може допомогти мінімізувати тяжкість перебігу COVID-19. Середній час до настання КВ та КО був на 2 дні меншим у групі інозину.

Терапія імуномодулятором добре переносилася, і в групі інозину не було зафіксовано серйозних побічних ефектів або смерті. Побічні явища, про які повідомлялося, навряд чи були пов'язані з досліджуваним препаратом, були легкими за тяжкістю та самолімітованими. Це свідчить про те, що інозин можна безпечно використовувати разом зі стандартним доглядом навіть у домашніх умовах, що може зменшити навантаження на заклади охорони здоров'я й задовольнити поточні потреби в боротьбі з пандемією, що триває.

У підсумку дослідження показало, що таблетки інозину пранобексу 500 мг у поєднанні зі стандартним лікуванням приносять користь пацієнтам із COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості. Інозину пранобекс слід застосовувати якомога раніше при COVID-19, щоб отримати максимальну користь.

Джерело: Jajanthi C.R., Swain A.K., Ganga R.T., et al. Efficacy and safety of inosine pranobex in COVID-19 patients: a multicenter phase 3 randomized double-blind, placebo-controlled trial. Adv. Ther. (Weinh). 2022 Sep 16: 2200159. doi: 10.1002/adtp.202200159.

Підготував ***Ігор Петренко***

НОВИНИ МОЗ

На деокупованих територіях Харківської області відновили вакцинацію проти COVID-19

У пункти щеплення Балаклійської, Ізюмської, Печенізької та Вовчанської громад доставили вакцини CoronaVac та Comirnaty від Pfizer. Загалом Харківщина отримала майже 30 тисяч доз.

«МОЗ намагається максимально реалізувати доступ до медичного забезпечення на деокупованих територіях. Ми розуміємо, наскільки важливо це для людей, які місяцями не мали можливості отримати медичну допомогу. Також ми забезпечуємо вакцинацію проти COVID-19, адже хвороба не зникла, – зазначив заступник міністра охорони здоров'я України Ігор Кузін. – Можливість розпочати вакцинацію в громадах залежить від постачання електроенергії, забезпечення логістики, наявності вакцини. Найближчим часом щеплення проти коронавірусної хвороби можна буде зробити в усіх громадах на деокупованій території».

Вакцинація проти COVID-19 важлива для всіх, а особливо для людей, які мають хронічні захворювання, та осіб віком понад 60 років, адже вони перебувають в основній групі ризику тяжкого перебігу та ускладнень коронавірусної хвороби.

Регіони отримали понад 190 тисяч вакцини від грипу для безоплатних щеплень груп ризику

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України розподілило в регіони 193 тис. доз вакцини від грипу, отриманих у межах гуманітарної допомоги. Весь цей обсяг уже доставлено в регіони.

«Вакцина захищає від усіх штамів грипу, які будуть циркулювати в цьому році. Безоплатні щеплення можуть отримати особи з груп ризику. Передусім йдеться про медиків, вагітних, людей похилого віку із хронічними захворюваннями. Це важливо, адже грип може мати тяжкий перебіг і спричиняти серйозні ускладнення: пневмонію, отити, синусити, менінгіт і взагалі призвести до смерті», – наголосив заступник міністра – головний державний санітарний лікар Ігор Кузін.

За його словами, наразі в Україні не так поширена практика щорічної вакцинації від грипу, проте ситуацію треба змінювати, як і руйнувати міф, що грип – це несерйозне захворювання, як застуда.

Цього року Україна отримала 30 тис. доз вакцини від грипу в межах механізму PIVI та 163 тис. доз від фармацевтичної компанії Sanofi. Розподіл вакцини здійснювався з огляду на потреби регіонів. До прикладу, Закарпатська та Дніпропетровська області отримають близько 9 тис. вакцини, Київська – понад 10 тис. доз, Одеська – понад 14 тис., Полтавщина та Львівщина – близько 7 тис. доз.

Ігор Кузін нагадав, що щеплення від грипу не входить до Національного календаря, а отже, не є безоплатним. Проте держава робить усе можливе, щоби таку можливість мали особи з груп ризику. На сектор безпеки, зокрема військовим, розподілили майже 56 тис. доз.

Окрім того, на комерційний ринок цьогоріч має надійти майже 150 тис. доз вакцини від грипу, частина з них вже є аптечній мережі та доступна для громадян.

Хоча оптимальний час уведення вакцини від грипу – це вересень-жовтень, щеплення рекомендують робити протягом усього епідсезону. Імунітет до грипу формується через 7-14 днів. Особливо важливо таке щеплення робити вагітним, адже грип дуже небезпечний для жінок, які готуються до материнства. Вагітність робить жінок більш схильними до тяжкого перебігу грипу, що може спричинити госпіталізацію, передчасні пологи та навіть смерть немовляти. Доведено, що вакцинація знижує ризик захворювання на грип у вагітних на 50%, а госпіталізації з грипом – у середньому на 40%.

Жінки, які отримали щеплення від грипу під час вагітності, також передають захист своїм дітям, який зберігається протягом перших місяців їхнього життя. Щеплення інактивованою вакциною є безпечним для вагітних, його можна робити у будь-якому триместрі.

Відбулася щорічна XIX науково-практична конференція «Інфекції та імунітет»

10 листопада у дистанційному форматі відбулася щорічна XIX науково-практична конференція «Інфекції та імунітет», участь у якій взяв міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко. Організатори конференції – Національний університет охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика та ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології». Кількість зареєстрованих учасників перевищила 2,5 тис. осіб.

У рамках заходу обговорювалися питання імунопрофілактики, виклики і загрози інфекційних захворювань, перед якими опинилась Україна через повномасштабну агресію російської федерації, питання рутинної вакцинації та імунопрофілактики COVID-19, а також виклики перед імунологічною службою в умовах війни.

«Незважаючи на війну, імунізація залишається пріоритетом та основним способом попередження вакцинокерованих хвороб. Пройшовши через кризові місяці, ми адаптували систему та вирівнюємо рівень забезпеченості вакцинами, в тому числі завдяки прямим домовленостям із виробниками та отриманню гуманітарної допомоги», – підкреслив Віктор Ляшко.

Із набуттям Україною статусу кандидата в члени Європейського союзу питання імунізації актуалізувалися. Міністри охорони здоров'я європейських країн, що розміщують українських біженців або будуть допомагати в євроінтеграційних процесах України у сфері охорони здоров'я, наголошують на важливості питань імунізації та обміну й підтвердження інформації про щеплення.

«Важливо забезпечити максимальну доступність вакцинації для населення. Тому ми плануємо й надалі розвивати практики з поширення мережі точок вакцинації, здобуті під час COVID-кампаній, та пропілотувати проєкти вакцинації в аптеках», – зауважив Віктор Ляшко.

Також міністр висловив подяку медичним працівникам, які в цей складний період продовжують виконувати свою роботу, вакцинуючи та захищаючи українців, у тому числі на деокупованих територіях.

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

Інтраназальний кортикостероїд мометазону фуроат: огляд застосування в загальній практиці

Одним із найчастіше застосовуваних інтраназальних кортикостероїдів (ІНКС) у разі запальних процесів носа та приносових пазух є назальний спрей мометазону фуроату (НСМФ). Мометазон є потужним 17-гетероциклічним кортикостероїдом у формі водної суспензії, що випускається у флаконах із точним дозуванням кожного впорскування, практично не має системної біодоступності, а отже, діє місцево завдяки вираженим протизапальним та імуномодуляторним ефектам. З огляду на ці властивості спрей мометазону ефективний для профілактики та лікування сезонного й цілорічного алергічного риніту, як доповнення до антибіотиків у разі лікування гострого бактеріального риносинуситу або як монотерапія неускладненого гострого риносинуситу, а також для лікування назального поліпозу й аденоїдитів [1].

Мометазону фуроат у лікуванні гострого риносинуситу: з антибіотиком чи замість нього

Обґрунтуванням для застосування ІНКС у разі гострого риносинуситу є його протизапальні властивості. Зменшуючи запалення, ІНКС сприяє дренажу й аерації приносових пазух. Застосування ІНКС додатково до антибіотикотерапії **гострого бактеріального риносинуситу** вважається доцільним для пацієнтів, які не відповідають на початкове лікування, мають супутній назальний поліпоз або виражений набряк слизової оболонки. Комбінована терапія прискорює ерадикацію бактеріальних збудників, зменшує частоту й тяжкість рецидивів захворювання та скорочує його тривалість [1, 2].

Численні дослідження підтверджують переваги ІНКС як доповнення до протимікробної терапії при гострому бактеріальному риносинуситі. Зокрема, три рандомізовані багатоцентрові плацебо-контрольовані дослідження продемонстрували, що **НСМФ** полегшує перебіг гострого бактеріального риносинуситу. В одному дослідженні Meltzer і співавт. порівнювали 21-денний режим амоксициліну/клавуланату з або без НСМФ у 407 пацієнтів віком 12 років і старше з гострим риносинуситом [3]. Додавання НСМФ до антибіотика статистично значуще (p<0,01) знижувало загальну оцінку симптомів і оцінку окремих симптомів, включаючи гіперемію та біль у обличчі, протягом 1-15 днів, а також головний біль, закладеність носа та гнійну ринорею протягом 16-21 днів лікування.

У подібному дослідженні Nayak і співавт. 967 пацієнтів віком 12 років і старше з гострим риносинуситом середнього й тяжкого ступенів отримували амоксицилін/клавуланат 875 мг двічі на добу протягом 21 дня з додаванням НСМФ 200 мкг, або 400 мкг двічі на день, або плацебо [4]. Обидві дози НСМФ сприяли значному покращенню загальної оцінки симптомів порівняно з плацебо з 4-го дня та зберегли ефективність протягом усього 21-денного періоду дослідження.

Після того як ІНКС показали себе ефективною допоміжною терапією гострого бактеріального риносинуситу, вивчали їхній потенціал **у режимі монотерапії гострого неускладненого риносинуситу**. Meltzer і співавт. (2005) досліджували використання НСМФ як монотерапії в 981 пацієнта віком 12 років і старше з гострим неускладненим риносинуситом, який тривав 7 днів або більше, але менше 28 днів [5]. Порівнювали НСМФ у дозі 200 мкг 1 або 2 рази на добу протягом 15 днів із монотерапією амоксициліном або плацебо. У результаті НСМФ у дозі 200 мкг двічі на добу перевершив і плацебо, й амоксицилін за полегшенням симптомів риносинуситу. Починаючи з другого дня НСМФ покращував загальну оцінку симптомів під час лікування статистично значуще порівняно з амоксициліном і плацебо.

У 2012 р. було проведено розширене дослідження впливу різних доз НСМФ порівняно з амоксициліном і плацебо на перебіг гострого риносинуситу [6]. У 15-денне подвійне сліпе дослідження включали пацієнтів віком від 12 років, яких рандомізовано розподіляли в чотири групи: НСМФ 200 мкг двічі на день, НСМФ 200 мкг 1 раз на день, амоксицилін 500 мг 3 рази на день або плацебо. Пацієнти мали початкову оцінку основних симптомів риносинуситу (як-от ринорея, постназальне затікання, закладеність носа, синусовий головний біль, лицевий біль) у межах від 5 до 12 балів (максимум за шкалою MSS – 15 балів), без відмінностей між групами. Вплив терапії на перебіг захворювання визначали за кількістю днів із мінімальною вираженістю симптомів – як середній показник ранкової/вечірньої оцінки за шкалою MSS ≤4 балів.

У результаті в групі пацієнтів, які застосовували НСМФ двічі на добу (n=234), було більше днів із мінімальними симптомами порівняно з плацебо (62,69% проти 50,33%; p<0,0001), а також порівняно з амоксициліном (54,35%; p=0,0040). Режим застосування НСМФ 1 раз на добу асоціювався з кількісно більшим числом днів із мінімальними симптомами, ніж у групах застосування амоксициліну або плацебо (54,72%, але без статистичної значущості; p≤0,8982). Крім того, застосування НСМФ було пов'язане з більшою кількістю днів із мінімальною гіперемією обличчя: 72,97; 67,73 та 56,67% для НСМФ двічі на день, 1 раз на день і плацебо відповідно. Застосування НСМФ 2 рази на добу зменшувало кількість днів із мінімальною гіперемією більшою мірою, ніж антибіотикотерапія амоксициліном (72,97% проти 64,15%; p=0,0007).

Автори дійшли висновку, що застосування НСМФ у дозі 200 мкг двічі на добу є оптимальним режимом і значно збільшило кількість днів із мінімальними симптомами риносинуситу порівняно з амоксициліном або плацебо в пацієнтів із гострим риносинуситом. Результати інтраназальної терапії кортикостероїдом показують, що вона дійсно може покращити клінічні результати та потенційно зменшити невідповідне використання антибіотиків.

Bachert і співавт. дослідили **вплив мометазону фуроату на пов'язану зі здоров'ям якість життя пацієнтів із гострим неускладненим риносинуситом** [7]. Її оцінювали в 340 пацієнтів за допомогою опитувальника SinoNasal Outcome Test (SNOT)-20 на початковому етапі та після 15 днів лікування НСМФ у дозі 200 мкг 1 або 2 рази на день, амоксициліном 500 мг 3 рази на день або плацебо. У кінцевій точці спостерігалося статистично значуще покращення середнього загального бала SNOT-20 лише в групі застосування НСМФ 200 г двічі на добу (p=0,047 порівняно з плацебо). Застосування назального кортикостероїду було пов'язане з чисельним покращенням усіх елементів SNOT-20 порівняно з плацебо. Автори вважають, що лікування НСМФ у дозі 200 г двічі на добу асоціюється зі значним покращенням якості життя пацієнтів із гострим неускладненим риносинуситом.

Ефективність мометазону при риносинуситі підтверджено в кокрейнівському метааналізі

Найвищий рівень доказовості мають метааналізи рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які підбивають підсумки клінічного вивчення й допомагають зробити неупереджені висновки щодо ефективності та безпеки різних терапевтичних підходів. Зокрема, заслуженим авторитетом серед фахівців користуються **систематичні огляди та метааналізи Кокрейнівського товариства**. Trestioreanu та співавт. у такому метааналізі перевіряли, чи ефективні ІНКС для полегшення симптомів гострого риносинуситу в дорослих і дітей [8]. Автори здійснили пошук відповідних РКД у базах даних CENTRAL (2013 р., випуск 4), MEDLINE (січень 1966 р. – травень 2013 р.), EMBASE (1990 р. – травень 2013 р.) і в бібліографії знайдених публікацій. В аналіз включали РКД, у яких порівнювали лікування ІНКС із плацебо або без втручання в дорослих і дітей із гострим риносинуситом. Клінічний діагноз мав бути підтверджений рентгенологічним дослідженням або ендоскопією носа. Два автори огляду незалежно один від одного вилучали дані для аналізу, оцінювали якість досліджень та усували розбіжності шляхом консенсусу.

Чотири дослідження за участю 1943 пацієнтів із гострим риносинуситом відповідали критеріям включення. Дослідження були добре спланованими та подвійними сліпими. У них вивчали ІНКС порівняно з плацебо або без втручання протягом 15 або 21 днів. Після об'єднання результатів трьох досліджень, включених до метааналізу, учасники, які отримували ІНКС, мали більше шансів на усунення або покращення симптомів риносинуситу, ніж ті, хто отримував плацебо (73% проти 66,4%; відношення ризиків (ВР) 1,11; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,04-1,18). Вищі дози ІНКС чинили сильніший вплив на покращення симптомів: мометазону фуроат 400 мкг (ВР 1,10; 95% ДІ 1,02-1,18) проти 200 мкг (ВР 1,04; 95% ДІ 0,98-1,11). Не було зареєстровано жодних значних побічних ефектів і не спостерігалося значної різниці в частоті вибуття з досліджень і рецидивів для двох груп лікування та для груп, які отримували вищі дози ІНКС.

Висновки авторів: поточні дані підтримують використання ІНКС як монотерапії або ад'ювантної терапії до антибіотиків у разі лікування риносинуситу; при призначенні лікування клініцистам варто зважати на скромні, але клінічно важливі переваги, які переважують можливі незначні побічні явища.

Мометазону фуроат прискорює відновлення нюху при COVID-19

Під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) різні препарати вивчали як симптоматичну терапію. Метою рандомізованого подвійного сліпого дослідження Kasiri та співавт. було оцінити використання НСМФ для лікування нюхової дисфункції, пов'язаної з інвазією вірусу SARS-CoV-2 у слизову оболонку носа [9]. У дослідження включали негоспіталізованих дорослих пацієнтів із COVID-19 віком понад 18 років, які мали серйозну мікросмію або аносмію протягом 2 тиж. Пацієнти були випадковим чином розподілені до групи мометазону фуроату (100 мкг двічі на день) або групи зрошування носової порожнини розчином хлориду натрію 0,9%. Обидві групи також проходили тренування нюху протягом 4 тиж. Візуальна аналогова шкала (ВАШ) і нюховий тест Пенсільванського університету (UPSIT) використовувалися для оцінки первинного результату – покращення нюхової оцінки наприкінці дослідження. Загалом було набрано 80 пацієнтів, 77 із них завершили дослідження та були проаналізовані. Показники нюху на основі ВАШ, що визначалися з тижневими інтервалами, показали статистично значущу різницю між двома групами на користь застосування мометазону фуроату. Через 4 тиж 19 пацієнтів у групі втручання повернули нормальний нюх, тоді як у контрольній групі таких випадків було 8 (p<0,001). Отже, комбінація НСМФ із тренуванням нюху продемонструвала здатність швидше відновлювати нюхову функцію, тимчасово втрачену внаслідок COVID-19.

Кортикостероїдний захист від COVID-19: почніть із носа

Редакційна колонка з такою оптимістичною назвою була опублікована у вересні 2021 р. у журналі Американської академії алергії, астми й імунології [10]. Інформаційним приводом стало дослідження Strauss і співавт, яке вперше показало, що застосування ІНКС пов'язане з покращенням клінічних наслідків коронавірусної інфекції [11].

Як відомо, COVID-19 – це мультисистемний стан, пов'язаний з опосередкованим цитокінами гіперзапаленням і коагулопатією внаслідок тяжкого гострого респіраторного синдрому. **Зазвичай через ніс вірус SARS-CoV-2 уперше потрапляє в дихальні шляхи** з подальшим швидким назоциліарним транспортуванням інфікованого слизу в ротоглотку й аспірацією в легені. Раннє ураження слизової оболонки носа пояснює, чому пацієнти з COVID-19 часто відчувають зміну або втрату нюху як первинний симптом [10].

Каскад активації прозапальних цитокінів включає інтерлейкін-1β (ІЛ-1β), ІЛ-6 і фактор некрозу пухлини-α з тканиноспецифічним клітинним запаленням. Це, своєю чергою, вказує на передбачувану роль місцевої або системної кортикостероїдної терапії для послаблення гіперзапальної відповіді на вірус [10].

Із механістичного погляду, краще перехопити SARS-CoV-2 у носі до того, як він потрапить у легені. Відомо, що ангіотензинперетворювальний фермент-2 (АПФ-2) є епітеліальним вхідним рецептором для SARS-CoV-2, він зв'язується зі спайковим білком вірусу й ініціює його вхід у клітину. Експресія АПФ-2 найбільша в слизовій оболонці носа та знижується вниз по дихальних шляхах, що відповідає подібному градієнту розподілу вірусного навантаження при коронавірусній інфекції. Встановлено, що інгаляційні кортикостероїди дозозалежно знижують рівні АПФ-2 в індукованому мокротинні (класовий ефект), а також пригнічують прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-6. Інший, більш специфічний механізм дії мометазону та циклесоніду зумовлює пригнічення *in vitro* реплікації SARS-CoV-2. Отже, є вагомі підстави припустити, що використання ІНКС на ранніх стадіях COVID-19 може бути ефективним у **запобіганні прогресуванню захворювання шляхом інгібування проникнення вірусу та пригнічення запального каскаду** [10].

Strauss і співавт. провели ретроспективне дослідження, використовуючи реєстр COVID-19 клініки Клівленда (США), щоб оцінити, чи може застосування ІНКС до інфікування SARS-CoV-2 покращити клінічні наслідки інфекції, включаючи госпіталізацію, потребу в інтенсивній терапії або смерть у лікарні [11]. Автори проаналізували дані 72 147 дорослих пацієнтів із підтвердженою коронавірусною інфекцією. У цій когорті було 10 187 (14,1%) пацієнтів, які отримували терапію ІНКС до захворювання на COVID-19. У цих пацієнтів порівняно з тими, хто не користувався ІНКС, була на 22% меншою ймовірність госпіталізації, на 23% меншою потреба в інтенсивній терапії й на 24% менші шанси померти в лікарні. Ці спостереження, хоча й ретроспективно, свідчать про можливість того, **що застосування звичайних низьких доз ІНКС може бути ефективною стратегією зниження ризику прогресування COVID-19**. Важливо зазначити, що висновки авторів були пов'язані з використанням звичайних доз ІНКС, які позбавлені значущої системної біодоступності. Тому захист від тяжких наслідків COVID-19, імовірно, реалізується лише через місцеві ефекти кортикостероїдів.

Оптимальний момент застосування ІНКС не визначений, але з опублікованих досліджень випливає, що може бути корисним використання ІНКС перед контактом із вірусом, на ранній стадії відомої інфекції та потенційно як профілактики для осіб, які нещодавно контактували з COVID-19. Тим часом пацієнтів з алергічним ринітом або носовими поліпами слід заохочувати продовжувати лікування ІНКС, оскільки це може допомогти їм захиститися від COVID-19 [10].

Мометазону фуроат у разі аденоїдитів у дітей

У низці досліджень показано, що НСМФ ефективний для зменшення симптомів і розміру аденоїдних вегетацій у дітей і підлітків із гіпертрофією аденоїдів. Використання ІНКС для лікування гіпертрофії аденоїдів дає різні результати через різні методи оцінки розміру аденоїдів. Метою дослідження [12] було оцінити ефект НСМФ у дітей і підлітків із гіпертрофією аденоїдів за допомогою надійної та послідовної **ендоскопічної оцінки**. Обстеження виконували під час двох візитів (тижні 0 і 12). Оцінювали закладеність носа, ринорею, кашель і хропіння й отримували загальну оцінку симптомів. Проводилося назоендоскопічне дослідження з оцінкою розміру аденоїдів за 4-ступеневою системою. Пацієнти отримували НСМФ протягом 12 тиж. У пацієнтів віком 7-11 років застосовували по 1 впорскуванню в кожну ніздрю 1 раз на день, а в пацієнтів віком 12-17 років – по 2 впорскування в кожну ніздрю 1 раз на день. Усього було набрано 74 пацієнти. Від 0-го до 12-го тижня спостерігалося значне покращення симптомів закладеності носа, ринореї, кашлю, хропіння, включаючи загальну оцінку назальних симптомів (p<0,001). Гіпертрофія аденоїдів значно зменшилася з 0-го (2,89±0,87) до 12-го тижня (1,88±0,83), різниця статистично значуща (p<0,001). У підсумку автори зазначили, що НСМФ ефективний для полегшення симптомів, пов'язаних із гіпертрофією аденоїдів, а також сприяє зменшенню розміру аденоїдів. Зважаючи на отримані результати, **НСМФ слід рекомендувати як варіант консервативного лікування, перед тим як розглядати аденоїдектомію**.

Метою подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження Bhargava та співавт. було вивчити ефективність інтраназального спрея мометазону фуроату в лікуванні середнього отиту з випотом у дітей із гіпертрофією аденоїдів і його вплив на якість життя [13]. Було залучено 100 пацієнтів з ендоскопічно підтвердженою гіпертрофією аденоїдів 3 або 4 ступеня віком 2-12 років. Із них 62 пацієнти мали стійкий двобічний середній отит із випотом, що тривав понад 3 міс. Їх випадковим чином розподілили на дві групи – А та Б. Група А отримувала НСМФ протягом 6 міс, а група Б – фізіологічний розчин для носа протягом того самого періоду. Оцінювали вираженість симптомів, аудіометрію чистого тону, якщо було можливо, виконували пневматичне отоскопічне обстеження та тимпанограму на початковому рівні, через 8 і 24 тиж. У результаті частота успішного усунення середнього отиту з випотом у дослідній групі А (28 із 30) було значно вищою порівняно з контрольною групою (16 із 32; p=0,0004). У дослідній групі спостерігалося значне покращення слуху та полегшення симптомів (p<0,04). Окрім того, спостерігали статистично значущу зміну якості життя при застосуванні НСМФ порівняно з фізіологічним назальним спреєм (p=0,0001). У висновку автори зазначили, що назальний **спрей мометазону є ефективним для лікування середнього отиту з випотом у пацієнтів із гіпертрофією аденоїдів**.

Chohan і співавт. виконали систематичний огляд і метааналіз РКД щодо ролі мометазону в лікуванні гіпертрофії аденоїдів у дітей [14]. Було проведено всебічний пошук у базах даних MEDLINE, EMBASE, CINAHL та COCHRANE Collaboration. Пошук дав 87 посилань, з яких вісім РКД відповідали критеріям включення. Після застосування мометазону порівняно з контролем спостерігалося значне полегшення закладеності носа, хропіння, загальних назальних симптомів, обструктивного апное уві сні. Спостерігалася тенденція до поліпшення ринореї та кашлю при застосуванні мометазону. Порівняно з контролем **НСМФ значно зменшив розмір аденоїдів або співвідношення аденоїдів/хоан**. На момент завершення лікування частка пацієнтів із гіпертрофією аденоїдів становила 26% у групах НСМФ проти 92% у групах контролю (ВР 0,29; 95% ДІ 0,18-0,48). Крім того, спостерігалося полегшення перебігу середнього отиту з випотом, покращення показників чистої тональної аудіометрії та якості життя при застосуванні мометазону.

У підсумку численні клінічні дослідження та метааналізи підтвердили, що НСМФ є безпечним і ефективним варіантом симптоматичної терапії гострого риносинуситу для дорослих і дітей від 12 років, а також раціональною альтернативою аденоїдектомії при гіпертрофії аденоїдів у дітей. У період пандемії COVID-19 з'явилися результати нових досліджень, які відкривають перспективу застосування НСМФ для відновлення нюхової функції та профілактики прогресування коронавірусної інфекції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Ігор Петренко***

Карбоцистеїн у лікуванні розладів дихальних шляхів: більше ніж муколітик

Мукоактивні препарати широко використовуються в клінічній практиці вже протягом тривалого часу, а їхня ефективність всебічно вивчається в наукових дослідженнях. Завдяки багатофакторному механізму дії ці засоби мають широкий терапевтичний потенціал і розглядаються в контексті різних патологій органів дихання. Ефективність та безпека застосування мукоактивних препаратів значною мірою залежать від правильно підібраного засобу із врахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та специфіки захворювання. Особливе місце серед мукоактивних препаратів посідає S-карбоксиметил-L-цистеїн (карбоцистеїн), який виявляє мукорегуляторні, муколітичні, протизапальні, антиоксидантні, цитопротекторні та антиінфекційні ефекти (рис. 1).

Карбоцистеїн (2R-2-аміно-3-((карбоксиметил)сульфаніл) пропанова кислота) – біологічно активна двохосновна амінокислота; його молекула характеризується наявністю зв'язаної сульфгідрильної групи. Мукорегуляторна дія карбоцистеїну забезпечується його здатністю відновлювати співвідношення сіаломуцинів і фукомуцинів підвищенням концентрації перших і зниженням такої других, а також посилювати транспорт хлоридів до епітелію бронхів.

Вплив карбоцистеїну на муцини та циліарну активність

Полімерні муцини MUC5AC і MUC5B є невід'ємними компонентами слизу дихальних шляхів. Білок MUC5AC міститься в келихоподібних клітинах поверхневого епітелію та в кінцевих секреторних протоках підслизових залоз, а його секреція сприяє скороченню гладкої мускулатури дихальних шляхів і є необхідною складовою розвитку гіперреактивності респіраторного тракту. Крім того, підвищення експресії MUC5AC спостерігається за гострого ураження легень, а також зумовлює посилене надходження нейтрофілів, наростання запалення та гіперсекрецію слизу. Білок MUC5B локалізований у слизових клітинах підслизових залоз; меншою мірою – в секреторних клітинах поверхневого епітелію дихальних шляхів трахеї та бронхів. Він відіграє ключову роль у забезпеченні мукоциліарного кліренсу та захисту дихальних шляхів.

Карбоцистеїн активує рух війок в епітеліальних клітинах респіраторного тракту, покращуючи в такий спосіб мукоциліарний транспорт і сприяючи видаленню шкідливих часток, вірусів, бактерій з поверхні дихальних шляхів.

Карбоцистеїн може запобігати посиленій інфільтрації клітин запалення, зменшувати кількість келихоподібних клітин і рівень секреції білка-муцина MUC5AC, що було продемонстровано під час моделювання ураження дихальних шляхів, індукованого експозицією діоксиду сірки (SO_2), в експерименті на щурах. Крім того, було встановлено, що карбоцистеїн має здатність регулювати активність ферментів глікозидази та глікозилтрансферази, пригнічувати надмірну експресію мРНК і білка MUC5AC в епітелії дихальних шляхів щурів, які зазнали впливу SO_2. Така регуляторна функція карбоцистеїну зберігається і в експериментальних моделях, у яких порушення в'язкості мокротиння було спричинене фактором некрозу пухлини.

Вплив карбоцистеїну на вірусні інфекції

Карбоцистеїн знижує експресію розчинних форм молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) у легенях і в такий спосіб пригнічує розвиток риновірусної інфекції, а також знижує титри та кількість РНК риновірусу. Крім того, він нормалізує рівні цитокінів (наприклад, інтерлейкіну (IL)-6, IL-8, IL-1), що вивільняються в епітеліальних клітинах трахеї, при інфікуванні респіраторно-синцитіальним вірусом. У дослідженні Yamaya та співавт. було продемонстровано здатність карбоцистеїну знижувати титри та пригнічувати реплікацію РНК вірусу грипу А в епітеліальних клітинах людської трахеї, а також зменшувати рівень IL-6 й експресію внутрішньоклітинного сигнального білка NF-κB у ядерних екстрактах клітин. Карбоцистеїн

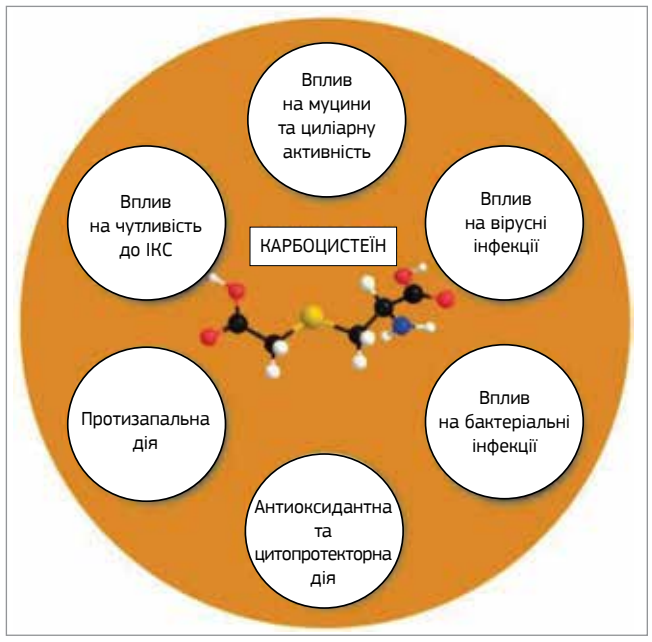


Рис. 1. Ефекти карбоцистеїну

також зменшував експресію сіалової кислоти з a2,6-зв'язком (SAa2,6Gal) – рецептором вірусу грипу людини в клітинах.

З огляду на здатність карбоцистеїну впливати на адгезію і поширення вірусів перспективним є його застосування в схемах комплексної терапії вірусних інфекцій, у т. ч. у пацієнтів із хронічними захворюваннями органів дихання.

Завдяки наявності в молекулах N-ацетилцистеїну, карбоцистеїну й ердостеїну тіольної групи вони можуть блокувати рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2, забезпечуючи захист від проникнення вірусу SARS-CoV-2 до клітини, а також мають широкий спектр антиоксидантних і протизапальних властивостей, які дозволяють зменшити прозапальну відповідь та тяжкість ураження легень, що виникає при інфекції SARS-CoV-2. Варто зауважити таке: хоча сьогодні надходять нові дані щодо протекторних властивостей окремих тіолів при COVID-19, для їхнього підтвердження необхідними є рандомізовані контрольовані дослідження за участю значної кількості пацієнтів.

Вплив карбоцистеїну на бактеріальні інфекції

Адгезія мікроорганізмів до епітеліальних клітин глотки є початковим етапом інфекційного процесу. За допомогою низки експериментальних досліджень було продемонстровано, що карбоцистеїн зменшує закріплення *M. catarrhalis, H. influenzae* та *S. pneumoniae* на клітинах респіраторного епітелію дихального тракту, а також він здатен індукувати відшарування вже прикріплених до епітеліальних клітин організму хазяїна бактерій.

У дослідженні T. Sumitomo та співавт. застосування карбоцистеїну знижувало рівнень мРНК та експресію білка рецепторів фактора активації тромбоцитів (platelet activating factor receptor), які *S. pneumoniae* використовує для адгезії до клітин хазяїна, отже, й пригнічувало фіксацію *S. pneumoniae* в прозапальному мікрооточенні. Крім того, було доведено, що в разі одночасного застосування карбоцистеїну й амоксициліну при загостренні хронічного бронхіту вміст антибіотика в бронхіальному секреті (навіть гнійному) суттєво зростає.

Антиоксидантна та цитопротекторна дія карбоцистеїну

Карбоцистеїн знижує активність запалення, спричиненого активними формами кисню (АФК), що було продемонстровано в експериментальному дослідженні M.L. Garavaglia та співавт. (Garavaglia M.L. et al., 2008). Антиоксидантна дія карбоцистеїну полягала в його здатності збільшувати нейтралізацію АФК і запобігати незворотному зниженню рівнів хлоридів та глутатіону в клітині, що виникає внаслідок дії вільних радикалів. Водночас у дослідженні Guizzardi та співавт. було встановлено, що регулювальна дія карбоцистеїну на концентрацію глутатіону залежить від належної функції трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ). Саме тому ефлюксу глутатіону не спостерігається в разі захворювань, які супроводжуються порушеннями ТРБМ, зокрема при муковісцидозі.

Антиоксидантна активність карбоцистеїну тісно пов'язана з його цитопротекторними та протизапальними властивостями. Карбоцистеїн нормалізує активність a_1-антитрипсину, а також зменшує продукцію прозапальних цитокінів, зокрема IL-8, збільшуючи нейтралізацію гідроксильних радикалів (•OH) у клітинах.

Сьогодні існує усе більше доказів ушкоджувального впливу екстракту тютюнового диму (ЕТД) на епітеліальні клітини дихальних шляхів. Зокрема, відомо, що ЕТД зумовлює окислювальний стрес клітин і впливає на антиоксидантну систему глутатіону. Здатність ЕТД спричиняти часо- та дозозалежну індукцію апоптозу клітин була продемонстрована в дослідженні Bazzini та співавт., у якому короткотривалий вплив ЕТД підвищував рівень АФК і знижував внутрішньоклітинну концентрацію глутатіону, одночасно підвищуючи експресію глутатіонпероксидаз 2 і 3, глутатіонредуктази, глутамат-цистеїн-лігази. В цьому дослідженні було доведено, що карбоцистеїн протидіє вищезазначеним процесам, а також чинить протекторну дію на клітини, які зазнали впливу ЕТД. Він захищає паренхіму легень від ушкоджувального ефекту ЕТД, запобігає розвитку емфіземи, завдяки антиоксидантній активності забезпечує зниження апоптозу та гальмування легеневих металопротеїназ MMP-2 і MMP-9 (Hanaoka, 2010).

Крім того, цитопротекторну дію карбоцистеїну підтверджено в дослідженні Yoshida та співавт., у якому була доведена його здатність активувати фосфорилювання протеїнкінази B, пригнічуючи зумовлену впливом пероксиду водню (H_2O_2) активацію каспаз 3 та 9, отже, й зменшувати ушкодження епітеліальних клітин трахеї.

Карбоцистеїн індукує клітинну проліферацію, посилює ядерну експресію сиртуїну-1 і білка $FoxO_3$ (Forkhead box protein O_3), а також знижує активність β-галактозидази, уповільнюючи процеси старіння клітин респіраторного тракту, спричинені дією ЕТД (Pace et al., 2016).

ФЛЮДІТЕК (FLUDITEC). ***Склад:*** 1 мл сиропу 5% містить 50 мг карбоцистеїну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТХ R05C B03. ***Показання.*** Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад при гострому бронхіті; при загостреннях хронічних захворювань дихальної системи у дорослих та дітей віком від 15 років. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Особливості застосування»). Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у період загострення. ***Спосіб застосування та дози.*** ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ ВІКОМ ВІД 15 РОКІВ. Дозувальний стаканчик, наповнений до відмітки 15 мл, містить 750 мг карбоцистеїну. Приймати 1 дозу (15 мл) 3 рази на добу, переважно між прийомами їжі. Тривалість лікування має бути короткою і не повинна перевищувати 5 днів. ***Побічні реакції.*** Можливі алергічні шкірні реакції, такі як свербіж, еритематозне висипання, кропив'янка та ангіоневротичний набряк. Було зафіксовано декілька випадків фіксованого висипу. Можливі розлади травлення (біль у шлунку, нудота, блювання, діарея) (див. розділ «Особливості застосування»). Шлунково-кишкова кровотеча (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про поодинокі випадки бульозного дерматиту, такі як синдром Стівенса – Джонсона та мультиформна еритема. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France. **Реєстраційне посвідчення** № UA/8082/01/02. Наказ МОЗ України 01.08.2018 № 1422. **Дата останнього перегляду.** 08.07.2021. Повна інформація про лікарський засіб Флюдітек викладена в інструкції для медичного застосування. **Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні**, 01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд. 6/5.

Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників

Карбоцистеїн і відповідь на терапію кортикоїдами

Як відомо, оксидативний стрес та ЕТД є чинниками, які впливають на розвиток стероїдорезистентності в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і тяжку бронхіальну астму (Hakim et al., 2013; Barnes P.J. et al., 2014), що відбувається за рахунок зниження активності гістон-деацетилази 2 типу (histone deacetylase 2, HDAC2). HDAC2 – фермент, який деацитилюванням гістонів, що зв'язуються із промоторами генів запалення, обмежує доступ механізму транскрипції до цих генів, знижуючи в такий спосіб рівень їхньої експресії. В експериментальних дослідженнях *in vitro* й *in vivo* було продемонстровано, що карбоцистеїн знижує продукцію АФК, стимулює секрецію глутатіону та супероксиддисмутази, підвищує активність HDAC2, а також пригнічує ацетилювання гістону H4 промотора гена IL-8, потенціюючи активність дексаметазону, що спостерігалося навіть у тваринних моделях, які зазнали значного впливу оксидативного стресу.

Отже, під дією карбоцистеїну знижується рівень резистентності до дексаметазону при ХОЗЛ, що було показано під час експериментального моделювання ХОЗЛ на щурах. Карбоцистеїн пригнічує хронічне запалення дихальних шляхів, зменшуючи кількість запальних клітин, основних прозапальних цитокінів і запальну клітинну інфільтрацію, а також впливає на ремоделювання дихальних шляхів, зокрема на розвиток фіброзу, товщину епітелію та непосмугованих м'язів респіраторного тракту. Крім того, він зменшує вираженість емфіземи (знижує індекс тяжкості емфіземи D2, активність металопротеїнази MMP-9 у бронхоальвеолярному лаважі й експресію a_1-антитрипсину) та запобігає порушенню функції зовнішнього дихання. На відміну від флутиказону пропіонату карбоцистеїн відновлює дисбаланс у системі «оксиданти – антиоксиданти», а також підвищує рівень HDAC2, що було доведено на експериментальній моделі епітеліальних клітин бронхів. Нові дані свідчать, що ЕТД знижує експресію HDAC3 посиленням процесів ацетилювання в клітинах, що, своєю чергою, підвищує експресію прозапального фактора транскрипції – білка, який зв'язує cAMP-залежний елемент – p-CREB (cAMP-response-element-binding), мРНК IL-1 та хемотаксис нейтрофілів. Під дією карбоцистеїну й беклометазону в клітинах, що зазнали впливу ЕТД, активуються процеси деацетилювання, а HDAC3 пригнічує рівні експресії мРНК p-CREB та IL-1, а також хемотаксис нейтрофілів.

Протизапальна дія карбоцистеїну

Ключовим компонентом вродженого імунітету є toll-рецептори (TLRs), які переважно експресуються моноцитами/макрофагами та нейтрофілами, а також виявляються в епітеліальних клітинах легень і бронхів. Респіраторний епітелій є першою лінією захисту організму від токсичної дії ЕТД. Продукти, отримані в результаті ушкодження епітеліальних клітин, можуть діяти як ліганди для TLR4 і TLR2, посилюючи в такий спосіб запальні реакції у дихальних шляхах. У зв'язку із цим було продемонстровано, що внаслідок впливу ЕТД респіраторний епітелій може вивільняти підвищені концентрації IL-8, які підтримують інфлюкс нейтрофілів до дихальних шляхів, запускаючи вроджену імунну відповідь. Як відомо, в хворих на ХОЗЛ переважає саме нейтрофільне запалення. Нейтрофільна еластаза сприяє метаплазії клітин слизової оболонки при хронічному бронхіті та бере активну участь у дисбалансі протеази / антипротеази – процесі, який спричиняє руйнування легеневої тканини та розвиток емфіземи.

В цьому аспекті протизапальну дію карбоцистеїну забезпечує його здатність знижувати експресію TLR4, зменшувати зв'язування ліпополісахаридів, знижувати рівень нейтрофілів, 8-ізопростану, мРНК IL-6, IL-8, а також пригнічувати опосередковану IL-1 продукцію IL-8 та хемотаксичну активність нейтрофілів (у т. ч. за рахунок пригнічення продукції інозитол 1,4,5-трифосфату й діацилгліцерину)

Ефективність карбоцистеїну в пацієнтів із ХОЗЛ

Доведено, що часті загострення ХОЗЛ пришвидшують прогресування захворювання, погіршують якість життя, пов'язану зі здоров'ям, а також є причиною значного зростання економічних витрат і рівня смертності. Ключові ланки патогенезу ХОЗЛ – запалення дихальних шляхів, окислювальний стрес, бактеріальна колонізація, дисфункція війок і гіперсекреція слизу. В систематичних оглядах, проведених M. Decramer (2010) та I. Cerveri, V. Brusasco (2010), наголошується на ролі хронічної гіперсекреції слизу як найхарактернішого симптому хронічного бронхіту. Незважаючи на те що мукоактивні препарати широко використовуються в клінічній практиці вже давно, їх тривалий прийом залишається спірним питанням у лікуванні хворих на ХОЗЛ.

Перші повідомлення про ефективність щоденного прийому карбоцистеїну в дозі 2,25-3 г порівняно із плацебо в пацієнтів із хронічним бронхітом надходили ще до 1990 року з декількох невеликих клінічних випробувань, проведених у Великій

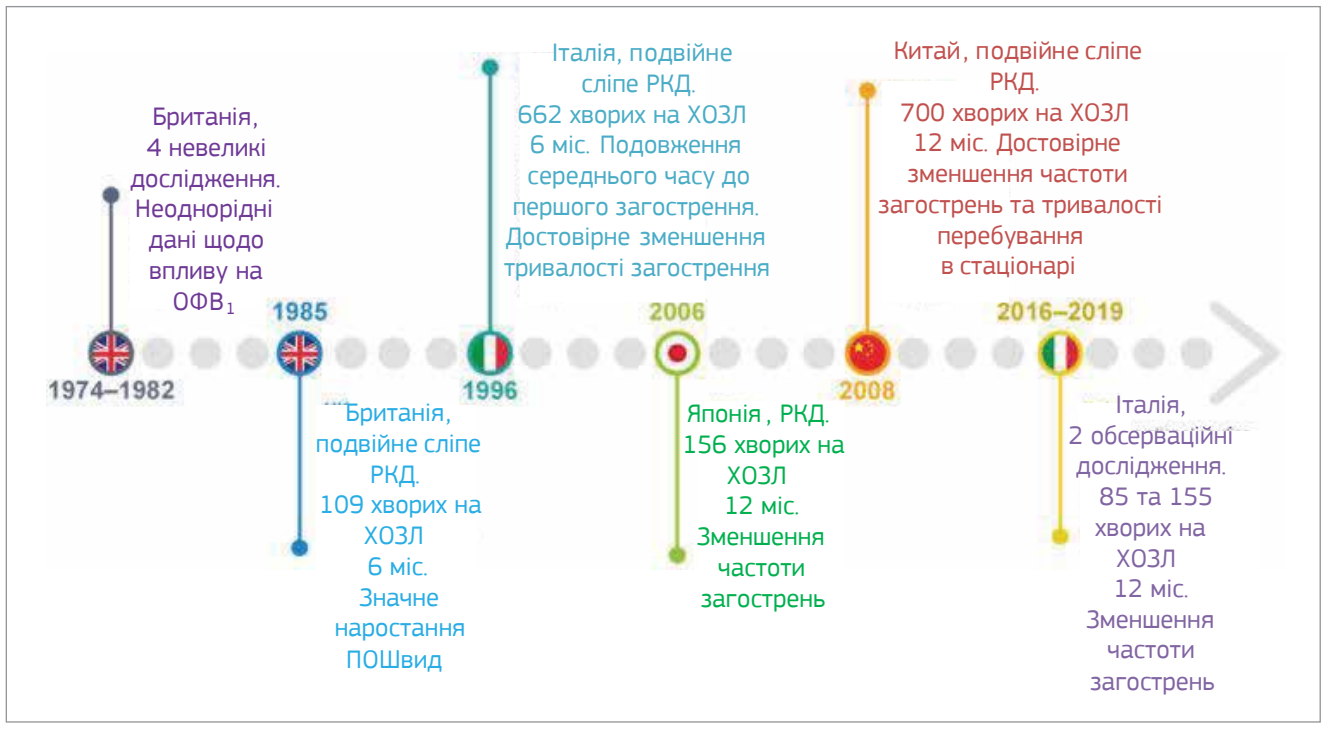


Рис. 2. Основні клінічні дослідження ефективності карбоцистеїну в хворих на ХОЗЛ

Британії. Результати цих досліджень були досить неоднорідними, зокрема щодо впливу карбоцистеїну на такі показники, як ОФВ$_1$ та пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид); що стосується суб'єктивніших параметрів, як-от кашель, задишка та полегшення відходження мокротиння, то результати були обнадійливими (рис. 2).

У британському подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, яке проводилося в паралельних групах, оцінювали ефективність застосування карбоцистеїну в дозі 750 мг 3 р/добу впродовж 6 міс (осінньо-зимовий період) у 109 пацієнтів із хронічним бронхітом. Під час оцінки результатів цього дослідження суттєвих відмінностей у частоті загострень та ПОШвид між групами карбоцистеїну і плацебо не було.

Однак результати японського рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, в якому оцінювали ефективність застосування карбоцистеїну в добовій дозі 1,5 г протягом 12 міс у 156 пацієнтів із ХОЗЛ, свідчили, що призначення карбоцистеїну сприяє статистично значущому зменшенню кількості застудних захворювань та достовірному зниженню частоти загострень у пацієнтів із ХОЗЛ. Варто зауважити, що жоден із залучених до випробування пацієнтів не отримував інгаляційних (ІК) або пероральних кортикоїдів.

Окрім того, згідно з результатами італійського багатоцентрового проспективного подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, в якому взяли участь 662 пацієнтів із ХОЗЛ, середній час до першого загострення був достовірно довшим у групі хворих, котрі впродовж 6 міс приймали карбоцистеїн у добовій дозі 2,7 г, порівняно із плацебо.

В масштабнішому багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні щодо вивчення ефективності та безпеки тривалого застосування карбоцистеїну (впродовж року) PEACE, до якого залучили >700 пацієнтів із 22 центрів Китаю, в анамнезі котрих мало бути щонайменше 2 загострення ХОЗЛ за попередні 2 роки, проте протягом останніх 4 тиж клінічний стан таких учасників мав залишатися стабільним, кількість загострень на пацієнта за рік достовірно зменшилася в групі карбоцистеїну проти групи плацебо (стандартне відхилення (СВ) 1,01 (СВ=0,06) проти 1,35 (СВ=0,06) відповідно, коефіцієнт ризику (КР) 0,75; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,62-0,92; p=0,004). Отже, в групі пацієнтів, які впродовж року отримували карбоцистеїн у добовій дозі 1,5 г, частота загострень виявилася на 24% нижчою порівняно із плацебо, при цьому вплив карбоцистеїну на частоту загострень був вираженішим у випадку його застосування впродовж щонайменше 6 міс. Тривалий прийом карбоцистеїну супроводжувався клінічно значущим покращенням якості життя хворих на ХОЗЛ, про що свідчило зростання кількості балів за шкалами «загальна оцінка» та «симптоми» респіраторного опитувальника шпиталю святого Георгія (SGRQ). Профіль безпеки карбоцистеїну був зіставним із плацебо.

Важливим моментом дослідження PEACE є те, що зниження частоти загострень не залежало від застосування ІК. Ці дані відрізняються від дослідження BRONCUS, під час якого застосування муколітика N-ацетилцистеїну сприяло зниженню частоти загострень лише в пацієнтів, які не отримували терапію ІК.

Нещодавно було проведено обсерваційне проспективне дослідженні CAPRI, до якого було залучено 85 пацієнтів із ХОЗЛ, котрі мали щонайменше 1 епізод загострення за попередній рік. Усі учасники дослідження щодня отримували карбоцистеїн у дозі 2,7 г упродовж року. Обстеження пацієнтів проводили кожні 3 міс до кінця дослідження. Первинна кінцева точка (зменшення кількості загострень) була досягнута після 12 міс терапії, тоді як у дослідженні PEACE ті самі результати були отримані через 6 міс. Зниження частоти загострень не залежало від застосування ІК. При оцінці вторинних кінцевих точок спостерігали статично значуще покращення якості життя пацієнтів згідно з даними опитувальника SGRQ. Легенева функція (ОФВ$_1$, ФЖЄЛ, ОФВ$_1$/ФЖЄЛ) суттєво не покращилася, що відповідає результатам інших схожих досліджень. Однак спостерігали значне зниження індексу BODE, який є достовірним предиктором загальної смертності та ризику смерті від респіраторних причин, а також покращення толерантності до фізичних навантажень (згідно з результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою, 6MWT).

Результати дослідження CAPRI були підтверджені Paone та співавт. при оцінці 155 хворих на ХОЗЛ. Як і в дослідженні PEACE, ефективність карбоцистеїну не залежала від терапії ІК.

У систематичному огляді та метааналізі, проведеному в 2019 році Zheng і співавт., спостерігали достовірне зниження загальної кількості загострень на тлі тривалого прийому карбоцистеїну в дозі 1500 мг/добу (-0,43; 95% ДІ -0,57, -0,29; p=0,01). Окрім того, карбоцистеїн сприяв покращенню якості життя та зменшенню кількості пацієнтів зі щонайменше 1 загостренням.

Згідно з рекомендаціями GOLD-2020, регулярна терапія із застосуванням муколітиків, як-от ердостеїн, карбоцистеїн, N-ацетилцистеїн, може зменшувати загострення ХОЗЛ в окремих популяціях (рівень доказовості B), а також певною мірою покращувати статус здоров'я хворих на ХОЗЛ, які не отримують ІК.

Отже, незважаючи на те що карбоцистеїн десятиліттями вважався лише мукоактивним препаратом, він демонструє широкий спектр протизапальної та антиоксидантної активності. Карбоцистеїн послаблює міграцію клітин запалення до дихальних шляхів, зменшує ураження ендотелію і кашльову чутливість, а також пригнічує активність вільних радикалів. Ці ефекти паралельно з його мукорегуляторними властивостями відіграють значну роль у терапії запальних захворювань дихальних шляхів. Механізми дії карбоцистеїну є багатофакторними та полягають у його здатності регулювати експресію муцинів і циліарну активність, послаблювати оксидативний стрес, впливати на бактеріальні й вірусні патогени, а також покращувати відповідь на терапію кортикоїдами.

Згідно з рекомендаціями GOLD-2020, регулярна терапія карбоцистеїном може зменшувати частоту загострень, а також покращувати статус здоров'я хворих на ХОЗЛ, які не отримують ІК.

Серед доступних на фармацевтичному ринку України молекул карбоцистеїну особливої уваги заслуговує препарат Флюдітек («Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ», Франція). Флюдітек випускається у вигляді сиропу 5% (для дорослих) та у вигляді сиропу 2% (для дітей). Флюдітек показаний для лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад при гострому бронхіті; при загостреннях хронічних захворювань дихальної системи.

За матеріалами E. Pace et al., Clinical Efficacy of Carbocysteine in COPD: Beyond the Mucolytic Action, 2022.

Підготувала ***Ольга Гуйванюк***

ВІСНИК
online

щомісячний дайджест
для лікарів

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

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

Health-ua.com
Спеціалізований медичний портал

Видавничий дім «Здоров'я України»

Health-ua.com

Неоптимальні результати хірургії катаракти.

Аналіз причин

20-21 жовтня відбулася науково-практична конференція офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України «Шостий рефракційний пленер 2022». У рамках цього наукового заходу з доповіддю, присвяченою проблематиці неоптимальних результатів хірургії катаракти, виступила професор кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Василівна Шаргородська.

І.В. Шаргородська

На початку своєї доповіді спікерка зауважила, що представляє колектив співавторів, котрі підготували аналіз причин, які зумовлюють неочікувані результати хірургічного лікування катаракти. Також Ірина Василівна підкреслила, що вже минули ті часи, коли пацієнта задовольняла лише гострота зору, адже на сьогодні основна вимога – це якість зору.

Патологія кришталика посідає одне з провідних місць у світі в структурі сліпоти та слабобачення. На щастя, катаракта не спричиняє незворотної сліпоти в тих випадках, коли було проведене своєчасне лікування.

Крім катаракти, в пацієнта можуть бути й інші патології, які можуть зумовити неоптимальні результати:

- катаракта з глаукомою;
- катаракта з віковою макулярною дегенерацією (ВМД) та іншими захворюваннями сітківки;
- захворювання поверхні ока;
- птеригій;
- дистрофія базальної мембрани епітелію;
- хвороба сухого ока.

Досить часто **катаракта поєднується з глаукомою**. Глаукома може бути виявлена на етапі катарактальної хірургії. У понад половини випадків глаукома залишається недіагностованою і виконується лише операція з видалення катаракти. Дозрівання старечої катаракти на окремих її етапах може ускладнюватися тяжким офтальмогіпертензивним синдромом. Можливий також розвиток ятрогенної глаукоми після операції щодо катаракти. Вторинна травматична (післяопераційна) глаукома складає 12-33% у нозологічній структурі глаукоми, тому стратегія ведення такого хворого полягає у ретельному скринінгу, а саме:

- ретельному зборі анамнезу захворювання;
- комплексному клінічному обстеженні щодо глаукоми, в т. ч. проводиться гоніоскопія;
- доклінічній неінвазивній оцінці стану гліальних клітин сітківки в парамакулярній зоні;
- кількісному та статистичному аналізі структури й функції, що дозволяє об'єктивно оцінити розвиток глаукоми.

Наступна ситуація, що потребує нашої пильної уваги, – це утворення патологічної складки кон'юнктиви, яка наростає на рогівку (**птеригій**). Для ефективної роботи з пацієнтом, у якого наявні птеригій і катаракта, важливо розуміти вплив птеригію на топографію рогівки. Птеригій спричиняє сплощення рогівки в ділянці вростання крилоподібної плівки, зумовлює нерегулярний астигматизм і збільшення аберацій вищого порядку.

Спочатку слід видалити птеригій за допомогою кон'юнктивального автотрансплантата чи без нього. Згодом необхідно почекати від 6 до 8 тиж, щоб отримати стабільну кератометрію та топографію рогівки. Як тільки цього буде досягнуто, хірург може продовжити, провести біометрію та факоемульсифікацію для видалення катаракти.

Дистрофічні зміни передньої базальної мембрани (Anterior Basement Membrane Dystrophy, ABMD) – найпоширеніша дистрофія рогівки; є особливо значущою, якщо зміни проявляються в зоровій осі. Діагноз ABMD установлюється на основі біомікроскопічного огляду рогівки, для якого характерні:

- товсті неправильні лінії, які можуть нагадувати берегову лінію (карти);
- дрібні точкові сіро-білі помутніння з чіткими краями (точки чи мікроцисти);
- тонкі волосоподібні лінії, розташовані паралельно (відбитки пальців).

Зазначені елементи являють собою зміни в базальній мембрані епітелію рогівки. Топографія рогівки може продемонструвати її нерівності.

Легкі випадки без рецидивуючої ерозії можна лікувати консервативно: мазі, гіпертонічні сольові краплі. При повторних ерозіях – контактні лінзи та мазі з антибіотиком.

Якщо ABMD спричиняє значне погіршення зору, для полегшення симптомів може знадобитися поверхнева кератектомія або фоторефрактивна кератектомія. Обидва методи лікування виявилися ефективними.

Хвороба сухого ока може спричинити фарбування рогівки і відхилення в кератометрії, топографії та біометрії.

Лікування хвороби сухого ока зумовлює зміни в розрахунках сили інтраокулярної лінзи і впливає на результати рефракції після операції. Оцінка та лікування пацієнтів із сухістю очей перед операцією з видалення катаракти є важливими для максимізації результатів рефракції.

Роль офтальмолога полягає у тому, щоб оптимізувати поверхню ока до та після операції, а також установити реалістичні очікування, пояснюючи пацієнту, що в нього є два окремих захворювання, які потрібно лікувати до і після операції.

Класифікація ятрогенної хвороби сухого ока (Gomes J.A.P. et al., 2017):

1. індукована лікарськими препаратами:
   - місцевими;
   - системними;
2. індукована контактними лінзами;
3. офтальмологічна хірургія:
   - рефракційна;
   - кератопластика;
   - хірургія;
   - хірургія повік;
   - інша хірургія;
4. неофтальмологічні стани:
   - хвороба трансплантата;
   - інші;
5. нехірургічні офтальмологічні процедури:
   - ботокс;
   - крослінкінг;
   - косметичні процедури;
   - інші.

Необхідна особлива пильність при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) за наявності хвороби сухого ока, оскільки це може спричинити розплавлення рогівки та перфорацію. Зараз у науковій літературі є сім досліджень, які повідомляють про взаємозв'язок НПЗП і розплавлення рогівки під час операції з видалення катаракти.

Стратегія ведення хворого із хворобою сухого ока:

- місцеві НПЗП слід застосовувати з великою обережністю, оскільки вони можуть спричинити серйозне розплавлення рогівки після операції з видалення катаракти;
- рання діагностика та швидке припинення застосування НПЗП важливі для лікування кератопатії, пов'язаної з НПЗП;
- автологічна сироватка та трансплантація амніотичної оболонки можуть допомогти вилікувати розплавлення рогівки;
- операцію з видалення катаракти бажано не проводити на обох очах протягом короткого періоду часу.

Захворювання повік (блефарити) можуть бути причиною для скасування хірургічного лікування катаракти у 3% та лазерних кераторефракційних операцій у 15% випадків. Зниження бактеріологічного забруднення поверхні ока може знизити ризик розвитку інфекційних ускладнень після оперативного втручання. Саме тому гігієна повік за 10 днів до та після операції має бути невід'ємною частиною лікування таких пацієнтів.

ВМД також може бути пропущена в передопераційному періоді. І це теж може стати причиною отримання неоптимальних результатів хірургічного лікування катаракти.

Пацієнтам із ВМД операція з видалення катаракти рекомендована у випадках значного впливу на якість зору.

Велике рандомізоване контрольоване клінічне дослідження AREDS2 за участю 1195 учасників продемонструвало таке: операція з видалення катаракти не впливає на ризик розвитку ВМД і не спричиняє прогресування захворювання в людей з ВМД.

Водночас важливо пам'ятати, що в пацієнтів з ексудативною формою ВМД хірургічне втручання щодо катаракти варто проводити в стадії ремісії комбіновано з антиVEGF-терапією.

Також доповідачка нагадала про чинний наказ Міністерства охорони здоров'я України № 49 від 28.01.2016 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при катаракті», де рекомендовано ретельний скринінг пацієнтів у доопераційний період.

У сучасному до- та післяопераційному менеджменті таких пацієнтів варто включати **фізіологічну гіалуронову кислоту (ГК)**, яка:

- активно бере участь в обмінних процесах клітин поверхні ока та сприяє їхньому відновленню в разі ушкодження;
- забезпечує максимальне зволоження поверхні ока, оскільки кожна молекула ГК зв'язує значну кількість молекул води (до 1000) і утримує їх;
- є лігандом для адгезії епітелію на поверхні ока, а також посилює міграцію епітеліальних клітин, тому значно покращує регенерацію в місцях ушкодження.

На вітчизняному ринку доступний офтальмологічний розчин Гілайс (виробництва АТ «Київський вітамінний завод») на основі ГК високої осмолярності 0,4%. Перевагами такого засобу є висока гідрофільність, мукоадгезивність, біосумісність, мукоміметичність та в'язкопружність. Крім того, флакон містить >250 крапель розчину та має інноваційний дозатор натискального типу (OSD), що захищає від контамінації та забезпечує 120 днів стерильного використання.

Ефекти Гілайсу:

- покращує стабільність сльозової плівки;
- забезпечує комфорт поверхні ока, захищаючи від пересихання;
- змащує слизову оболонку ока (формує гладку поверхню рогівки – засіб вибору в разі використання контактних лінз);
- зволожує та усуває прояви сухості;
- захищає, сприяючи швидшому загоєнню після травм, опіків, операцій.

Також наявна офтальмологічна ізотонічна мазь ГК 0,4% – Гілайс Кеа, яка допомагає підтримувати зволоження та захищає поверхню очей захисною плівкою. Гілайс Кеа захищає поверхню рогівки ока й уповільнює випаровування сльозової плівки в пацієнтів, які страждають на нічний лагофтальм, полегшуючи такі типові симптоми, як сухість, печія, відчуття стороннього тіла в оці.

На завершення доповіді спікерка підсумувала, що чітка стратегія та ретельний доопераційний скринінг забезпечать гарний рефракційний результат, а головне – допоможуть уникнути тих проблем, які можуть нашкодити пацієнту та спричинити зниження якості його життя.

Підготувала ***Олена Костюк***

НОВИНИ МОЗ

Паперові та електронні рецепти в умовах відключення світла: роз'яснення МОЗ

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України нагадує, що на період дії воєнного стану лікарі можуть виписувати пацієнтам паперові рецепти на лікарські засоби у разі відсутності світла та зв'язку.

Відпуск антибіотиків

У перехідному періоді за відсутності технічної можливості медичні працівники можуть здійснювати призначення антибактеріальних лікарських засобів на паперових рецептурних бланках форми № 1. Якщо пацієнт отримав електронний рецепт, проте в аптеки відсутня технічна можливість здійснити погашення в Електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ), фармацевт може відпустити антибіотик за інформаційною довідкою до е-рецепта. При цьому фармацевт має зробити позначку «Відпущено» на інформаційній довідці та повернути її пацієнту.

Відпуск наркотичних лікарських засобів

У перехідному періоді за відсутності технічної можливості медичні працівники можуть здійснювати призначення наркотичних (психотропних) лікарських засобів на паперових рецептурних бланках форми № 3. Якщо пацієнт отримав електронний рецепт на наркотичний (психотропний) препарат, погасити такий рецепт можна виключно в ЕСОЗ.

Відпуск рецептурних ліків за рецептурними бланками форм № 1 та № 3 здійснюється відповідно до правил, затверджених наказом МОЗ України від 19.07.2005 № 360.

Відпуск лікарських засобів у рамках урядової програми реімбурсації «Доступні ліки»

Також на період дії воєнного стану за відсутності технічної можливості виписування електронних рецептів на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації, може здійснюватися в паперовій формі відповідно до Правил виписування рецептів на лікарські засоби і вироби медичного призначення, затверджених відповідним наказом МОЗ.

При відпуску ліків за паперовим рецептом аптечний заклад обліковує його в паперовій формі та включає до зведеного звіту. Звіт подається до Національної служби здоров'я України 1 та 14 числа кожного місяця.

1000 генераторів для українських лікарень – мета благодійного збору актора Лієва Шрайбера

У час, коли росія нищить українську інфраструктуру, цивілізований світ об'єднується заради допомоги нашій країні. Допомагають не лише уряди, держави, компанії, а й окремі люди. Днями відомий американський актор Лієв Шрайбер оголосив благодійний збір на генератори для українських медзакладів. Цю акцію він присвятив Дню подяки, який традиційно святкують у США.

«Українські медики працюють під обстрілами й бомбардуваннями з першого дня війни. Їхні руки творять дива щодня, рятуючи людські життя. Я знаю, що вони достатньо відважні, аби працювати при свічках і ліхтариках. І найменше, що ми можемо для них зробити, – це створити умови, за яких вони можуть просто виконувати свою роботу. Найважливішу роботу», – зазначив актор.

Мета збору – 1000 генераторів, і лише за кілька днів вже зібрано 40% необхідної суми.

За словами заступниці міністра охорони здоров'я з питань цифрового розвитку Марії Карчевич, в Україні наразі є додаткова потреба в понад 1000 генераторах різної потужності. Закуплені в рамках благодійної акції прилади передадуть медзакладам у регіони.

«Ми дуже вдячні Лієву Шрайберу за підтримку та цей важливий збір, ми вдячні кожному донору за внески, які повертають світло не тільки в наші лікарні, а й у наші серця. Ми ніколи не залишимося в темряві, бо світло є в наших серцях та серцях тих, хто вболіває за Україну», – сказала Марія Карчевич.

Долучитися до збору можна за посиланням: https://donorbox.org/lievschreiber

Нагадаємо, що в липні Лієв Шрайбер став послом фандрейзингової платформи зі збору коштів для України UNITED24 за напрямом медичної допомоги.

Довідка: Лієв Шрайбер – американський сценарист, кінопродюсер, кінорежисер, актор театру та кіно. Лауреат премії «Тоні». Відомий декількома блокбастерами, зокрема трилогією «Крик». Знімався у фільмах «Омен», «Ігри чемпіонів», «Острів собак», «Людина-павук. Навколо Всесвіту» та ін.

Як оскаржити рішення МСЕК

На період дії воєнного стану на території України процедура проведення медико-соціальної експертизи (МСЕК) спрощена. МСЕК здійснює свої функції за принципом екстериторіальності.

Якщо ви або ваша дитина маєте інвалідність і не можете пройти обстеження й оформити направлення на МСЕК, строк повторного огляду вважається продовженим на весь час дії воєнного стану та впродовж 6 місяців після його припинення/скасування. Всі виплати та пільги зберігаються за вами до закінчення строку проходження повторного огляду.

Якщо рішення, яке прийняла МСЕК, вас не влаштовує, ви можете оскаржити його протягом одного місяця. Оскарження можна подати до самої комісії або до центральної чи обласної комісії. Після цього буде проведено повторний огляд і винесено нове рішення. У випадку повторної незгоди з прийнятим рішенням його можна оскаржити у Центральній МСЕК МОЗ України.

У складних випадках Центральна МСЕК МОЗ, обласна, центральна міська комісія та МОЗ можуть направляти осіб, які звертаються для встановлення інвалідності, для проведення медико-соціального експертного обстеження до клініки Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності (м. Дніпро) та Науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів (м. Вінниця). Після обстеження науково-дослідні установи складають консультативні висновки, які для комісії мають рекомендаційний характер.

Рішення комісій усіх рівнів можна оскаржити в суді в установленому законодавством порядку.

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

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

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

це оголошення для тебе!

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

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

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

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Характеристика лабораторних методів діагностики вовчакового антикоагулянту

Продовження. Початок у № 12 (529), 2022 р.

STACLOT-LA

Набір STACLOT-LA (компанія STAGO, м. Аньєр-сюр-Сен, Франція) являє собою інтегрований аналіз, у якому плазму пацієнта змішують із нормальною контрольною плазмою й інкубують за наявності та за відсутності такого фосфоліпіду, як фосфатидилетаноламін (HPE) гексагональної фази (II). Згодом для обох зразків визначається АЧТЧ із використанням чутливого до ВА реагенту (низька концентрація фосфоліпідів). Якщо ВА наявний, його нейтралізує HPE, а це спричинить коротший час зсідання порівняно зі зразком, інкубованим без HPE. Призначення нормальної плазми, що використовується в суміші пацієнтів, полягає в корекції дефіциту факторів. Якщо не відбувається скорочення часу зсідання в пробірці, що містить HPE, слід запідозрити специфічний інгібітор фактора, а не ВА. Результати становлять різницю в часі зсідання між пробірками без HPE мінус пробірки, що містять HPE (рис. 6). Цей аналіз залежить від АВК [24]. Лабораторії мають визначити своє значення cut-off. Однак різниця ≥8 свідчить про наявність ВА [25].

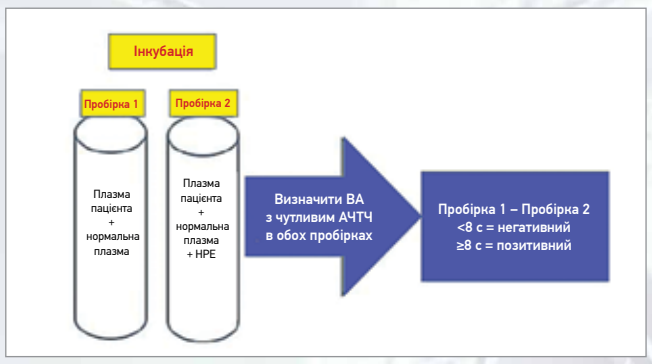


Рис. 6. Виконання тесту STACLOT-LA. Плазму пацієнта + нормальну плазму інкубують за відсутності HPE (пробірка 1) та за наявності HPE (пробірка 2). АЧТЧ виконується з використанням реагенту, чутливого до ВА. Час зсідання пробірки 1 порівнюється з таким пробірки 2. Якщо ВА наявний, то результати, отримані обчисленням пробірка 1 – пробірка 2, мають бути ≥ встановленої порогової величини

Мікст-тест

Тест змішування АЧТЧ часто застосовується для виявлення наявності інгібітора чи дефіциту факторів за незрозумілого підвищеного АЧТЧ. Плазму пацієнта змішують із пулом нормальної плазми, зразок тестують одразу чи після інкубації протягом 60-120 хв за 37 °C на водяній бані. Існують різні співвідношення змішування пулу плазми та пулу нормальної плазми, які можна використовувати, проте найчастіше застосовують співвідношення 1:1. Якщо тест змішування не вдається скорегувати (як безпосередньої суміші, так й інкубованої), це передбачає наявність циркулювального інгібітора. У разі ВА інгібітор ідентифікується за допомогою спеціального аналізу ВА. При інтерпретації тестів на змішування слід бути обережним, оскільки слабкий інгібітор може бути замаскований при додаванні пулу нормальної плазми до пулу плазми. Корегування в тестах на змішування варіюється залежно від лабораторії. Деякі лабораторії можуть обрати вираження корекції щодо нормального еталонного інтервалу АЧТЧ (RI) (в межах від 2 до 3 стандартних відхилень RI) або заздалегідь певної кількості секунд вище за верхню межу RI. Лабораторії також можуть використовувати формулу для розрахунку відсотка корекції плазми часу зсідання пацієнта на основі ІЦА, також відомого як індекс Рознера [26]. Індекс ІЦА/Рознера – це локально певне значення з інтервалом зазвичай 10-20% (у середньому 15%). Має специфічність 98-100% і чутливість 55-68%.

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

Інтерпретація результатів:

– ІЦА <15% є корекцією (справжній дефіцит факторів);

– ІЦА >15% не є корекцією (інгібітор).

Слід зазначити, що для корекції АЧТЧ досить 30-50% активності факторів зсідання. CLSI (H60A) рекомендує подавати результати в тестах змішування як нормалізоване співвідношення, а не як час зсідання в секундах. Тест змішування може бути виконаний як окремий тест змішування (описано вище) або інтегрований до dRVVT чи SCT. Інтегрований тест змішування виконується лише для негайної суміші та ніколи не інкубується. Усі три експертні групи додали тест змішування до своїх настановчих принципів.

Приклад інтерпретації результатів щодо ВА наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. **Інтерпретація результатів щодо ВА**

ВА-1 Скринінговий тест		ВА-2 Підтверджувальний тест		Діагностика
Плазма пацієнта	Суміш (пацієнт + норма)	Плазма пацієнта	Суміш (пацієнт + норма)	
Норма	Норма	Норма	Норма	ВА не визначено
Подовження	Подовження	Норма	Норма	ВА наявний
Подовження	Норма	Подовження	Норма	Дефіцит факторів / антикоагулянтна терапія. ВА відсутній
Подовження	Подовження	Подовження	Норма	Дефіцит факторів і ВА
Подовження	Подовження	Подовження	Подовження	Неможливо підтвердити наявність або відсутність ВА. Можливо, є інший інгібітор

Як розраховується нормалізований коефіцієнт скринінг/підтвердження?

Крок 1 Скринінговий коефіцієнт

Час зсідання пацієнта (с) / Час зсідання контрольної плазми (с)

<1,2 = норма. СТОП-тест – ВА негативний.

≥1,2 = подовження. Перейти до кроку 2.

Крок 2 Підтверджувальний коефіцієнт

Час зсідання пацієнта (с) / Час зсідання контрольної плазми (с)

<1,2 = норма. СТОП-тест – перейти до кроку 3.

≥1,2 = подовження. Перейти до кроку 4.

Крок 3 Розрахунок нормалізованого коефіцієнта скринінг/підтвердження

Скринінговий коефіцієнт має бути ≥1,2.

Підтверджувальний коефіцієнт має бути <1,2.

Скринінговий коефіцієнт / підтверджувальний коефіцієнт ≥1,2 – ВА позитивний;

- 1,2-1,5 = слабко позитивний;
- від >1,5 до <2 = помірно позитивний;
- >2 = виражений позитивний.

Крок 4 Тест змішування (1:1 плазма пацієнта до контрольної плазми)

Мікст скринінговий / контроль скриніговий

- <1,2 = норма. СТОП-тест – ВА негативний + дефіцит факторів;
- ≥1,2 = подовження. Проведення підтверджувального тесту. Мікст підтверджувальний / контроль підтверджувальний;
- ≥1,2 = подовження. Не можна підтвердити наявність або відсутність (можлива присутність альтернативного інгібітора);
- <1,2 = перейдіть до розрахунку нормалізованого коефіцієнта мікст-тесту. Мікст нормалізованого коефіцієнта;
- мікст-скринінговий коефіцієнт / мікст-підтверджувальний коефіцієнт;
- якщо ≥1,2 = ВА позитивний + дефіцит факторів.

Обмеження методів визначення ВА

Результати АЧТЧ-тесту, проведеного для одного й того самого пацієнта в різних лабораторіях, можуть значно відрізнятися. Дуже важливими чинниками є метод детекції, температура, pH, спосіб збирання крові, тип антикоагулянту, час і метод зберігання проб. Методика збирання крові та її зберігання мають бути стандартизовані, а несподівані результати – перевірені іншими методиками. Наявність у пробі пацієнтів фрагментів тромбоцитів може спричинити вивільнення фосфоліпідів, здатних нейтралізувати ВА (за їхньої наявності в пробі). Не рекомендується використання малих обсягів проб, оскільки pH у таких пробах менш стабільний. На тест АЧТЧ впливають різні лікарські препарати. Його подовження спостерігається при прийомі фенітоїну, гепарину, варфарину та препаратів, що застосовуються в рентгенографії. Зменшення АЧТЧ спостерігається за прийому пероральних контрацептивів (особливо естрогенів). Отже, лабораторія має сама встановлювати референсні значення для пацієнтів і стандартизувати умови проведення тестування.

Висновки

Щодо стратегій тестування ВА між групами експертів залишаються певні розбіжності. Існує низка важливих чинників, які слід ураховувати під час виконання тестування ВА. До таких чинників належать тип реагенту для скринінгу АЧТЧ, тип (-и) та кількість специфічних для ВА аналізів, які потрібно включити в панель, визначення відповідних порогових значень для ВА-специфічних аналізів, включення дослідження змішування як окремого аналізу або інтегрування до ВА-специфічного аналізу. Ретельне розуміння преаналітичних, аналітичних і постаналітичних змінних, які заважають тестуванню й інтерпретації ВА, має важливе значення для покращення тестування та діагностики. Жоден із тестів, що використовуються на сьогодні для виявлення ВА, не має рівної аналітичної чутливості щодо всіх різновидів антитіл, наявність яких зумовлює цей феномен. Цілком очевидно, що існує необхідність у покращеній гармонізації настановчих принципів між групами експертів для спрощення стратегій тестування та підвищення діагностичної точності аналізів. Ідеальною вважається розробка єдиного аналізу, який, можливо, використовуватиметься в майбутньому як альтернатива нинішнім методам тестування для розпізнавання неоднорідної природи ВА.

Список літератури знаходиться в редакції.

Німесулід (Німесил®): профіль лікарського засобу

Німесулід був уперше зареєстрований та почав використовуватися в клінічній практиці в Італії у 1985 році під назвою Aulin® (в Україні оригінальний німесулід представлений препаратом Німесил® – Прим. ред.). За майже 40-річний період клінічного застосування він ретельно перевірявся на безпечність застосування. При дотриманні показань до застосування та рекомендованих дозувань німесулід продемонстрував свою високу цінність завдяки хорошій знеболювальній, протизапальній та жарознижувальній ефективності, швидкому початку дії, низькому ризику шлунково-кишкових і серцево-судинних побічних ефектів.

Порівняльна характеристика німесуліду

Німесулід – нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) з аналгезувальною і жарознижувальною дією (АТС M01AX17). На відміну від більшості НПЗП, які є кислими сполуками (наприклад, pH ібупрофену = 4,8; диклофенаку = 4,0; ацетилсаліцилової кислоти = 3,5), німесулід являє собою слабокислу речовину (pH = 6,5), що обумовлює його більш низький потенціал виразкоутворення [1].

Хоча німесулід вважається одним із найбезпечніших препаратів групи НПЗП з погляду гастротоксичності, при його призначенні слід дотримуватися таких самих заходів безпеки, як і під час застосування інших НПЗП. Відносний ризик побічних ефектів з боку верхніх відділів ШКТ для німесуліду становить 1,53 порівняно з плацебо (з поправкою на стать, вік, анамнез шлунково-кишкових захворювань, використання інших препаратів тощо), що є найнижчим показником серед НПЗП. Відносний ризик <2 мав лише целекоксиб [3].

Ще одним потенційним побічним ефектом НПЗП є гепатотоксичність. У своєму звіті за 2012 рік EMA оприлюднено дані про частоту розвитку гострої печінкової недостатності після застосування окремих НПЗП з розрахунку мільйон призначень на рік, не пов'язаних з передозуванням лікарських засобів. Отримані показники варіювали від 4,46 випадку для диклофенаку до 5,77 для ібупрофену. Найвищий ризик гострої печінкової недостатності спостерігався на тлі застосування парацетамолу - 9,8 випадку/млн використань/рік.

Випадки гепатотоксичності німесуліду здебільшого були обумовлені грубим ігноруванням протипоказань до застосування.

Серцево-судинна безпека німесуліду є зіставною з іншими НПЗП (ризик серцево-судинних подій переважно асоціюється з коксибами) [1]. Однак існують певні відмінності між НПЗП. Так, частота серцево-судинних ускладнень при застосуванні таких НПЗП, як німесулід, напроксен, ібупрофен, диклофенак, становить 0,01 випадку/10 млн доз, що є кращим показником порівняно з піроксикамом, мелоксикамом, кетопрофеном, індометацином і целекоксибом [1]. Не було виявлено різниці між німесулідом, іншими НПЗП і парацетамолом щодо ниркової та шкірної токсичності, а також негативного впливу на імунну й нервову системи.

Механізм дії та спектр ефектів

Знеболювальний і протизапальний ефекти

Німесулід - НПЗП із хорошою аналгетичною, протизапальною та жарознижувальною ефективністю, а також переважно інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Частково його аналгезувальний ефект опосередковується центральними механізмами за рахунок інгібування ЦОГ-2 в ЦНС та взаємодії з ендоканабіноїдною системою [2]. Втім, спектр його знеболювальних і протизапальних властивостей підтримується багатьма іншими механізмами.

Німесулід володіє механізмами, не пов'язаними з пригніченням ЦОГ-2 й обумовленими інгібуванням синтезу низки прозапальних цитокінів. Зокрема, було показано, що німесулід пригнічує секрецію простагландину E2 (PGE2) на моделі запалення чутливих нейронів задніх ганглій спинного мозку та фактора некрозу пухлини (TNF), додатково зменшує вивільнення гістаміну, вільних радикалів кисню та матричних металопротеаз [3, 4]. Крім того, протизапальному ефекту німесуліду сприяє його здатність фосфорилювати й активувати глюкокортикоїдні рецептори [5].

На прикладі експериментальної моделі остеоартрозу німесулід продемонстрував здатність інгібувати синтез прозапального інтерлейкіну-6 (IL-6) і урокінази та навпаки - збільшувати синтез інгібітора активатора плазміногена-1 (PAI-1) в культурі синовіальних фібробластів [6]. Зазначені ефекти разом з інгібуванням металопротеаз захищають хрящ від деградації під час тривалого запалення [7].

Вплив на ендоканабіноїдну систему

Німесулід здатен впливати на вивільнення та метаболізм ендоканабіноїдів. Відомо, що основний ендогенний ліганд канабіноїдних рецепторів CB1 і CB2 анандамід метаболізується гідролазою амідів жирних кислот (FAAH) до неактивного арахідонату, а також ЦОГ-2 - до активного простаміду (простагландин-гліцериновий ефір) [8]. Німесулід як інгібітор ЦОГ-2 може зміщувати метаболізм анандаміду в бік FAAH та перешкоджати ретроградній ендоканабіноїдній передачі сигналів, що забезпечує додатковий аналгетичний ефект [9, 10].

Антиоксидантний ефект

Німесулід інгібує фосфодіестеразу IV (ключовий фермент нейтрофілів і моноцитів, що відіграє важливу сигнальну роль у розвитку запалення), внаслідок чого відбувається пригнічення синтезу супероксидного радикала [11, 12]. Цікаво, що до відкриття ЦОГ-2 антиоксидантний ефект німесуліду вважався основним протизапальним механізмом його дії [13]. Антиоксидантні властивості німесуліду були доведені, як це не парадоксально, на моделі ішемічно-реперфузійного ураження тваринної моделі печінки, де німесулід продемонстрував гепатопротекторну дію [14].

Нейропротекторна дія німесуліду

Поєднання протизапального й антиоксидантного ефектів німесуліду забезпечує його нейропротекторні властивості. Препарат продемонстрував нейропротекторну дію на декількох експериментальних моделях церебральної ішемії, де він покращував неврологічні функції, зменшував ушкодження гематоенцефалічного бар'єра та набряк головного мозку, а також пригнічував інфільтрацію лейкоцитів до ішемізованої ділянки мозку [15]. Німесулід зменшував наслідки ушкодження на моделі ішемічно-реперфузійного ушкодження мозку щура та сприяв збереженню пам'яті піддослідних тварин [16].

Антигістамінний ефект

У дослідженнях *in vitro* на моделях тварин німесулід пригнічував вивільнення гістаміну з базофілів і мастоцитів, а в людей він знижував реактивність шкіри на гістамін при його внутрішньошкірному введенні, а також інгібував утворення тромбоксану B2 [17, 18]. Водночас у людей німесулід продемонстрував синергічний ефект з антигістамінним препаратом цетиризином [19].

Інгібування синтезу субстанції P

У дослідженнях *in vitro* німесулід продемонстрував здатність зменшувати кількість мРНК претахікініну - попередника субстанції P, а також і самої субстанції P [6]. Схожі властивості німесулід проявив у пацієнтів з остеоартритом. Було показано, що на тлі терапії німесулідом відбувається зниження концентрації речовини P та IL-6 у хворих на остеоартрит [20].

Висновки і перспективи застосування німесуліду

Отже, німесулід (Німесил®) є цінним препаратом, який може бути корисним для пацієнтів завдяки хорошій знеболювальній, протизапальній та жарознижувальній ефективності, швидкому початку дії, наявності низки корисних плейотропних ефектів. Препарат характеризується низьким ризиком шлунково-кишкових і серцево-судинних ускладнень. Наразі його найчастіше використовують для лікування гострого болю та первинної дисменореї. Перспективним застосування німесуліду є лікування амбулаторних пацієнтів із COVID-19, як це рекомендовано Італійським протоколом [21], а також симптоматичне лікування інших ГРВІ [22]. За майже 40-річний період практичного застосування завдяки численним клінічним випробуванням німесулід переконливо довів свою високу ефективність та безпеку (рис.).

За матеріалами J. Juřica, M. Turjap. Nimesulid – lékový profil. Postgraduální medicína, 2015, 17, příloha č. 2.

Адаптований переклад із чеської ***В'ячеслава Килимчука***

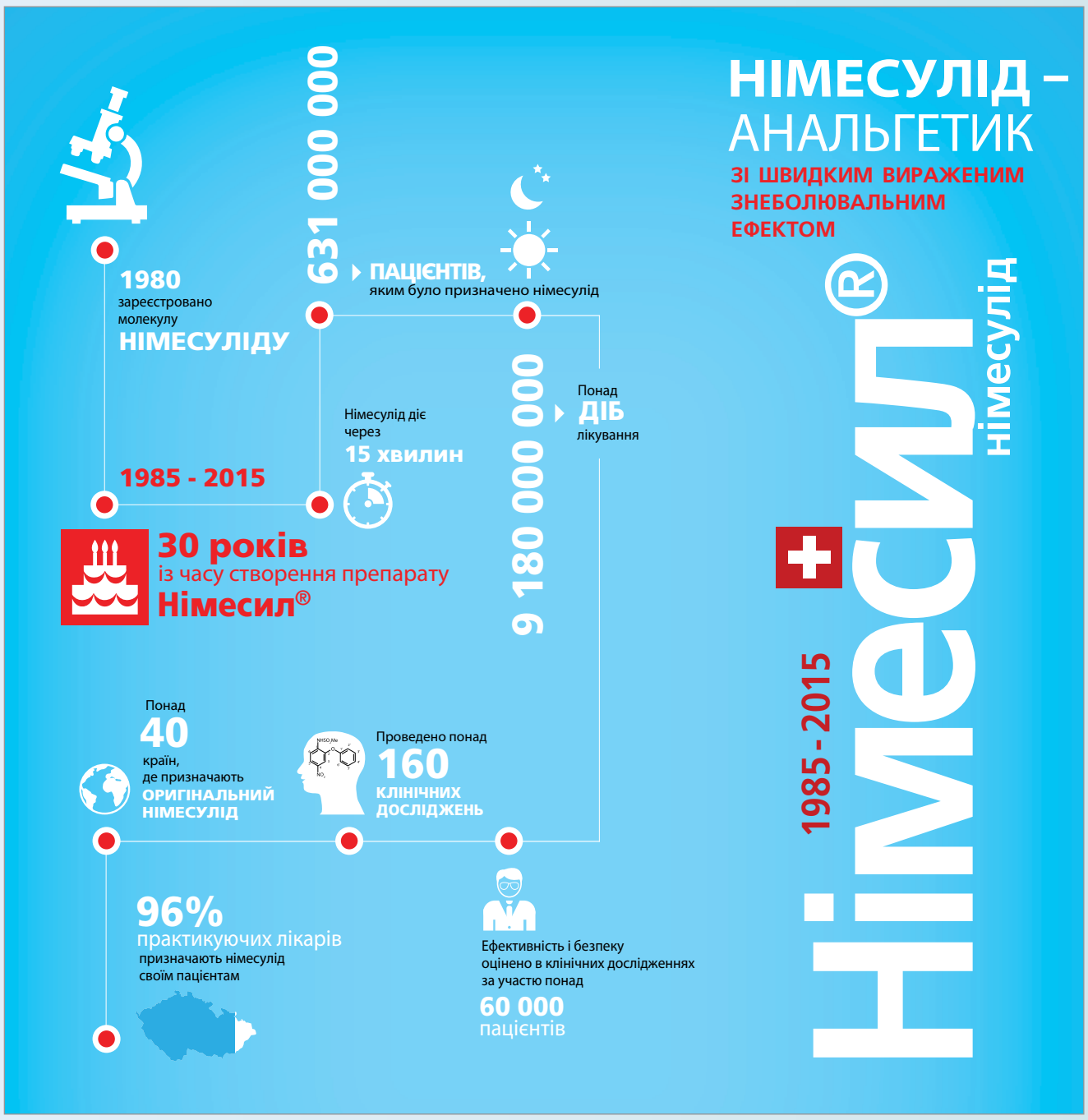


Рис. Ефективність та безпека застосування німесуліду

німесулід
Німесил®

НІМЕСУЛІД №1 В УКРАЇНІ[1]

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО БОЛЮ[2]*

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом - 15 діб. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження**. Альфонс XII, 587, Бадапона, Барселона, 08918 Іспанія.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі М01А Х17 «Німесулід» за січень 2021 - серпень 2022, за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил® №1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Код UA-NIM-01-2022-V1-press. Дату затвердження 14.10.2022.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®.

За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, Р.П. №UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтесь за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI