





# Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення<sup>1</sup>

Дименгідринат + цинаризин



## ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення<sup>4</sup>



Швидка дія<sup>4,5,\*</sup>



№1 у Німеччині<sup>2</sup>



Ефективніший  
за бетагістин та  
інші препарати<sup>4</sup>



Добре  
переноситься<sup>3,4</sup>



По



**1 таб.**

3 рази на день<sup>1</sup>



\* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1498 від 20.07.2021. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/03/2021

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999; Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec; 4 (35): 3-6-8.

5. Scholtz et al., Clin Drug Invest. 2012; 32(6): 387-399

**АРЛЕВЕРТ®.** 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

**Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТХ N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу.

**Протипоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.

**Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнаймітель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльюрсхайм-на-Майні, Німеччина.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1498 від 20.07.2021. Р.П. UA/14331/01/01.

**Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».**

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA-ARL-03-2021\_V1\_print. Затверджено 20.08.2021.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Ефективність фіксованої комбінації цинаризину й дименгідринату (Арлеверт®) у лікуванні запаморочення та пов'язаних симптомів

**Запаморочення не є окремою нозологією, а радше симптомом різних синдромів і розладів, які порушують функцію рівноваги. Це відчуття нестійкості та дезорієнтації в просторі, яке може виникати внаслідок патологічних змін нервової системи. Складність етіопатогенезу симптому зумовлює потребу в універсальних терапевтичних заходах на перших етапах лікування.**

Підтримка рівноваги регулюється мозком, який налаштовує всі сенсорні подразники, що забезпечуються вестибулярною, зоровою та пропріоцептивною системами. Додатково аферентні сигнали аналізуються екстрапірамідною та лімбічною системами, а також корою головного мозку. Вестибулярний апарат складний і поділяється на периферичний (внутрішнє вухо й вестибулярний відділ восьмого черепного нерва) та центральний (вестибулярні ядра, оculoхорові ядра, вестибулоокулярні рефлекторні шляхи, мозочок, ретикулярна формація стовбура мозку) відділи. Його гостре пошкодження спричиняє виникнення запаморочення та пов'язаних із ним розладів, як-от порушення рівноваги й координації, нудота, блювання, головний біль і шум у вухах.

Різні дослідження повідомляли, що запаморочення є найчастішою скарою в пацієнтів віком понад 60 років, а приблизно 15-20% дорослих різного віку щороку відчувають запаморочення чи пов'язані з ним розлади.

Додаткової актуальності цій проблемі додає сучасна тенденція до старіння населення, що призводить до чимраз більшого поширення захворювань, ризик яких зростає з віком. Через це наявність у пацієнта запаморочення потребує його точної діагностики та застосування конкретної фармакологічної стратегії.

Порушення роботи вестибулярної системи зазвичай є результатом зміни вивільнення нейромедiatorів і нейромодуляторів, що неодмінно впливає на обробку сенсорної інформації, тому багато фармакологічних методів лікування спрямовані на контроль їхньої активності. Зокрема, досліджували ефективність діуретиків, антигістамінних препаратів, блокаторів кальцевих каналів тощо. Ці засоби мають різні механізми дії та можуть бути ефективними при певних патологіях, але не характеризуються достатньою універсальністю для їх призначення на перших етапах терапії.

На особливу увагу заслуговує цинаризин, який впливає на периферичний відділ вестибулярного апарату, блокуючи кальцеві канали, тим самим регулюючи аферентний потік імпульсів до вестибулярних ядер. Завдяки цьому він сприяє їх кращому кровопостачанню та знижує прояви запаморочення. Для комплексної дії сьогодні цинаризин призначають разом із дименгідринатом, який є антагоністом гістамінових рецепторів та інгібітором фосфодіестерази. За рахунок свого впливу на центральний відділ вестибулярного апарату він додатково зменшує вираженість запаморочення.

Тож як фармакотерапія першої лінії для лікування запаморочення дедалі більшої популярності набуває препарат Арлеверт®, який являє собою фіксовану комбінацію цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг).

**Метою дослідження** було вивчення клінічної ефективності та переносимості фіксованої комбінації цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) у пацієнтів із запамороченням.

## Матеріали та методи

Досліджувана група налічувала 120 пацієнтів, середній вік яких – 64 роки. До початку дослідження пацієнти працювали в комфортних робочих умовах без впливу шуму чи інших факторів, які могли би стати причиною запаморочення.

Після збору анамнезу, який включав запитання про тривалість запаморочення, попереднє лікування, супутні захворювання (як-от втрата слуху, шум у вухах та/або головний біль), виявилось, що майже третина пацієнтів у минулому приймала препарати проти запаморочення, котрі могли мати недостатню ефективність, що й зумовлювало необхідність у їх заміні на комбінований препарат.

Окрім того, з метою виключення захворювань зовнішнього та/або середнього вуха й супутніх неврологічних патологій усі досліджувані пройшли отолігічне та неврологічне обстеження, що включало тести на виявлення й оцінку ністагму, моторної та сенсорної функції організму,

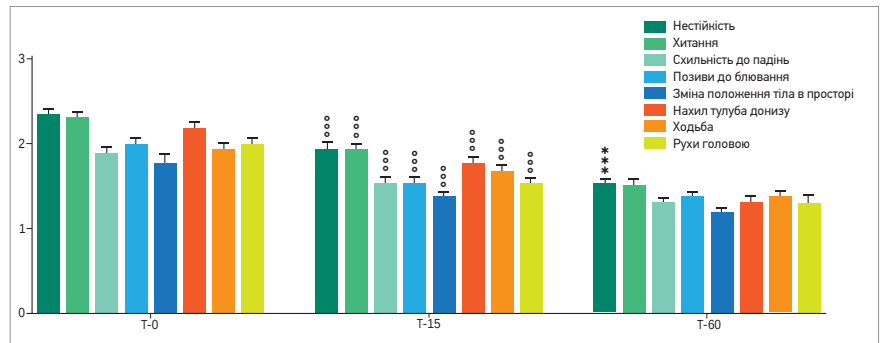


Рис. Інтенсивність симптомів запаморочення та тригерних факторів за шкалою VSDD на різних етапах лікування

Примітки: дані представлені у вигляді середніх значень  $\pm$  стандартні похибки набраних пацієнтами балів; T0 – результати до початку терапії; T15 – результати через 15 днів після початку лікування; T60 – результати через 60 днів після старту терапії. \*\*\*  $p < 0,001$  порівняно з T15; \*\*\*  $p < 0,001$  порівняно з T0.

дослідження функції черепно-мозкових нервів, а також пробу Ромберга.

Критеріями виключення були: вік – менш як 18 років, прийом ототоксичних препаратів, наявність гострої однічної вестибулопатії, доброякісного пароксизмального позиційного запаморочення, вестибулярної мігрені, хвороби Мен'єра, зафіксованої на МРТ ретрокохлеарної хвороби (наприклад, шванноми).

Усім включеним у дослідження пацієнтам призначили фіксовану комбінацію цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) 3 рази на добу протягом 60 днів.

Для оцінки пацієнтів використовували шкалу VSDD (Visual Scale of Dizziness Disorders), суть якої полягає у визначенні вираженості проявів запаморочення та тригерних факторів за 5-бальною шкалою. Для оцінки тяжкості симптому та його впливу на якість життя всім пацієнтам було запропоновано заповнити опитувальник DHI (Dizziness Handicap Inventory).

Усі результати були статистично проаналізовані перед початком лікування, через 15 і 60 днів після старту терапії.

## Результати

Дослідження підтвердило високу ефективність комбінації цинаризину 20 мг і дименгідринату 40 мг (Арлеверт®) у лікуванні запаморочення. Завдяки статистичному аналізу було доведено позитивний вплив фармакологічного лікування на зменшення симптоматики в пацієнтів протягом усього періоду терапії. Зокрема, зниження всіх аналізованих симптомів спостерігали вже через 15 днів після початку прийому препарату з подальшим значним покращенням у період від 15 до 60 днів після старту лікування, що продемонстровано на рисунку.

Для додаткової оцінки ефективності фармакотерапії в чоловіків і жінок було проведено статистичний аналіз за статтю. Результати в жінок показали значне покращення серед усіх аналізованих симптомів у перші 15 днів терапії. До 60-го дня результати залишилися майже незмінними.

Завдяки лікуванню комбінацією цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) у чоловіків удалося досягнути зменшення проявів більшості симптомів, пов'язаних із запамороченням. Зокрема, між 15-м і 60-м днями лікування було зафіксовано значне зменшення нерухомості, похитування, схильності до падіння, нахилу та ритмічної ходьби, хоча зменшення похитування було зафіксовано вже в перші 15 днів терапії.

## Обговорення

У цій роботі досліджували фармакологічну ефективність фіксованої дози комбінації цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) при лікуванні запаморочення. Досліджувана вибірка складалася з пацієнтів, яких щодня можна зустріти в практиці лікаря. Хоча діагностичні можливості на перших етапах допомоги ускладнюють встановлення точного діагнозу, важливим є раннє призначення ефективного лікування для поліпшення стану пацієнта. Загальною метою фармакотерапії при запамороченні є зниження кількості вхідних імпульсів до центрів рівноваги та відновлення кровотоку за рахунок поліпшення мікроциркуляції. Разом із попередніми дослідженнями, проведеними Rytel і співавторами, це дослідження доводить, що висока ефективність

лікування досягається в разі призначення фіксованої комбінації цинаризину та дименгідринату (Арлеверт®).

Позитивний фармакологічний ефект, отриманий у дослідженні, можна пояснити різною дією двох активних речовин, що містяться у використовуваному препараті, які працюють синергічно для зменшення запаморочення й інших супутніх симптомів.

Цинаризин, впливаючи на периферичну вестибулярну систему, може вибірково пригнічувати стимулювальний потік іонів  $Ca^{2+}$  всередині нейронів і тим самим сприяти розширенню судин, що в підсумку забезпечує краще кровопостачання вестибулярних ядер.

Водночас дименгідринат через блокування  $H_1$ -гістаміно-рецепторів, які розташовані по всьому вестибулярному ядерному комплексі, пригнічує розповсюдження імпульсів у вестибулярних ядрах, які тісно пов'язані з вегетативною сенсорною регуляцією.

Отже, обидві активні сполуки діють на структури, залучені до патогенезу запаморочення та супутніх вегетативних симптомів, що й забезпечує зменшення їхніх проявів.

Цікаво, що при оцінці результатів у жінок лікування цинаризином і дименгідринатом сприяло усуненню всіх ознак запаморочення, досягнувши високої ефективності вже через 15 днів початку терапії. Натомість у пацієнтів чоловічої статі в перші 2 тиж лікування спостерігали зменшення лише деяких з аналізованих симптомів, але все ж до завершення терапії відзначалося значне їх покращення порівняно з початком дослідження.

Незначна різниця у відповіді на ліки між пацієнтами, що спостерігається в роботі, може бути спричинена статевими відмінностями, які впливають на фармакокінетику засобу. Повідомлялося, що статеві відмінності можуть зумовлювати зміни в усмоктуванні, розподілі, метаболізмі та виведенні препаратів, а це може по-різному впливати на їхню ефективність і безпечність використання. Проте що стосується переносимості досліджуваного лікування, то вчені не виявили особливих побічних дій. Фіксована комбінація з низькими дозами добре переносилася обома статями, а єдиними побічними ефектами були сонливість і незначний головний біль.

## Висновки

Незалежно від типу запаморочення комбінація цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) сприяла значному покращенню загального стану в більш ніж 75% пролікованих пацієнтів, що вказує на високу ефективність його застосування. Позитивна відповідь пацієнтів на лікування, комбінована дія на всі відділи вестибулярного апарату та добра переносимість активних речовин препарату Арлеверт® свідчать про його успішне потенційне використання в діяльності лікаря-практика як засобу першої лінії при запамороченні та пов'язаних із ним симптомах нестійкості, схильності до падіння, порушень ходи та мобільності, вегетативних тощо.

Результати дослідження також свідчать про певні відмінності в чутливості до лікування пацієнтів залежно від їхньої статі, що відкриває шлях для подальших досліджень. Розуміння особливостей відповіді на терапію в чоловіків і жінок може покращити якість медичної допомоги й ефективність лікування кожного окремого пацієнта.

Підготував **Євгеній Ботаневич**



# Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

## МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ<sup>1,2</sup>

Зменшує продукцію глюкози печінкою<sup>3</sup>

Сповільнює всмоктування глюкози  
в кишечнику<sup>3</sup>

Покращує утилізацію глюкози  
тканинами<sup>3</sup>

Понижує рівень загального  
холестерину, ХС ЛПНЩ  
та тригліцеридів<sup>3</sup>

Покращує активність  
усіх відомих  
транспортів глюкози<sup>3</sup>



**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.** Для метформіну зумовлена трьома механізмами:

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

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортів глюкози (GLUT). Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперлікемічною 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 сприятливий дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

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

**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 850мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 днів 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 Сіофору® 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. Зазначай початкова доза становить 500мг або 850мг 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 днів 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, алкогалізм.

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

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

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

**Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор® 500 та Сіофор® 850, затверджених наказом МОЗ України №2280 від 07.10.2020, Сіофор® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02.12.2020 Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.**

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

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

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

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





# Терапія метформіном при ЦД 2 типу: новий погляд в умовах пандемії COVID-19

Коронавірусна хвороба (COVID-19) стрімко поширилася в усьому світі, спричинивши безпрецедентний тиск на системи охорони здоров'я більшості країн. Від початку пандемії й дотепер пріоритетна увага вчених і клініцистів прикута до пацієнтів груп ризику, до яких, безумовно, належать особи із супутніми захворюваннями, зокрема хворі на цукровий діабет (ЦД) 1 або 2 типу. При цьому більшість доступних на сьогодні досліджень із вивчення особливостей перебігу COVID-19 у осіб із ЦД фокусуються переважно на ЦД 2 типу – через його високу поширеність у популяції. Наразі відомо, що для пацієнтів із ЦД, з одного боку, характерний тяжчий клінічний перебіг COVID-19, а з іншого – при інфікуванні SARS-CoV-2 у них спостерігається підвищення ризику розвитку гіперглікемії (Lim S. et al., 2021).

Потенційні патофізіологічні механізми, що призводять до розвитку ускладнень і підвищення смертності в інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів із ЦД, включають вплив на гомеостаз глюкози, запалення, порушення імунного статусу, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), ураження ендотелію судин і порушення в системі згортання крові (рис. 1). На сьогодні встановлено, що сама по собі наявність ЦД, а також ступінь вираженості гіперглікемії в конкретного пацієнта можуть вважатися тими прогностичними факторами, які незалежно асоціюються з тяжкістю перебігу COVID-19 і підвищеною смертністю (Holman N. et al., 2020; Grasselli G. et al., 2020; Yang J. et al., 2020; Zhu L. et al., 2020). Вагомий внесок у збільшення смертності при COVID-19 також робить наявність у пацієнтів типових ускладнень ЦД (серцево-судинних захворювань, серцева недостатність і хронічна хвороба нирок) (Holman N. et al., 2020; Barron E. et al., 2020).

Слід зазначити, що погіршення глікемічного профілю є типовим ускладненням COVID-19 у пацієнтів із ЦД. Наприклад, у пацієнтів, які потребують інсулінової терапії, інфекція SARS-CoV-2 була асоційована зі швидким збільшенням потреби в уведенні високих доз інсуліну (Wu L. et al., 2020). Зміни потреби в інсуліні, ймовірно, пов'язані з підвищеними рівнями запальних цитокінів (Wu L. et al., 2020; Gianchandani R. et al., 2020). Хоча кетозидоз зазвичай є проблемою, тісно пов'язано з ЦД 1 типу, при COVID-19 у пацієнтів із ЦД 2 типу також може розвинути кетозидоз. Наприклад, за даними одного систематичного огляду, 77% пацієнтів із COVID-19, у яких виник кетозидоз, мали ЦД 2 типу (Pal R. et al., 2020).

Виявлено, що в людських моноцитах підвищені рівні глюкози безпосередньо посилюють реплікацію SARS-CoV-2, і гліколіз підтримує реплікацію SARS-CoV-2 шляхом продукції мітохондріальних АФК й активації індукованого гіпоксией фактора 1α (Codo A.C. et al., 2020). Тому гіперглікемія може сприяти проліферації вірусу. Крім того, множинний регресивний аналіз продемонстрував, що рівень HbA<sub>1c</sub> є незалежним предиктором активності NK-клітин у пацієнтів із ЦД 2 типу (Kim J.H. et al., 2019). В осіб із порушеною толерантністю до глюкози чи ЦД відзначається знижена активність NK-клітин, і це також може пояснювати, чому хворі на ЦД мають більшу сприйнятливост до COVID-19 і гірший прогноз порівняно з особами без ЦД.

Отже, під час пандемії COVID-19 суворий контроль рівнів глюкози крові та профілактика ускладнень ЦД можуть мати вирішальне значення для запобігання тяжкому клінічному перебігу COVID-19 у пацієнтів із ЦД. В умовах пандемії COVID-19 пацієнти повинні бути обізнані, що при цій інфекції рівні глюкози в крові можуть збільшуватися, й тому вони мають суворо дотримуватися клінічних рекомендацій щодо лікування ЦД.

Цукрознижувальні препарати, які зазвичай використовуються в лікуванні ЦД, здатні чинити вплив на патогенез COVID-19, і ці ефекти можуть мати значення для ведення пацієнтів із ЦД та коронавірусною інфекцією. Оскільки

в пацієнтів із ЦД та COVID-19 слід бути готовим до розвитку гострої гіперглікемії (яка може бути посилена асоційованою із запаленням інсулінорезистентністю), лікарі стикаються з необхідністю ефективно та швидко забезпечити належний глікемічний контроль. При виборі лікарських засобів слід насамперед керуватися їхньою передбачуваною ефективністю та потенційними чи фактично наявними побічними ефектами. Пацієнтам із ЦД та коронавірусною інфекцією, які перебувають у важкому/критичному стані, рекомендується інсулінолікування: показано, що оптимальний контроль глікемії з інфузійним введенням інсуліну статистично достовірно знижував рівні запальних цитокінів і полегшував перебіг COVID-19 у цієї категорії хворих (Sardu C. et al., 2020). Пацієнтам із легким і середньотяжким перебігом COVID-19 може бути рекомендоване (Drucker D.J., 2020) застосування інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) й аналогів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), оскільки ці препарати мають доведений ефект зменшення рівня глюкози крові в умовах як амбулаторного, так і стаціонарного лікування. Проте наразі недостатньо даних, які підтримували б застосування цих засобів замість інсуліну у хворих на ЦД 2 типу з тяжким перебігом COVID-19, які перебувають у критичному стані. У неінфікованих пацієнтів із ЦД 2 типу, які перебувають в умовах високого ризику інфікування, в амбулаторних пацієнтів із легким перебігом COVID-19, а також у госпіталізованих пацієнтів із середньотяжким перебігом COVID-19 рекомендується продовжувати пероральну терапію метформіном (рис. 2).

Як відомо, метформін рекомендований для застосування як препарат першої лінії в настановах Американської діабетологічної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) і дуже широко використовується в лікуванні хворих на ЦД 2 типу. У доклінічних дослідженнях було продемонстровано протизапальні властивості метформіну, а також його здатність знижувати рівні біомаркерів запалення, що циркулюють у крові, в осіб із ЦД 2 типу (Cameron A.R. et al., 2016). У дослідженні Р. Лю та співавт. (2020), у ході якого порівнювали результати лікування в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 і ЦД 2 типу (середній вік – 64 роки, 53% – чоловіки), котрі отримували метформін (n=104) або не приймали цей препарат (n=179), внутрішньолікарняна смертність була достовірно нижчою в групі хворих, яких лікували метформіном (2,9% порівняно з 12,3%; p=0,01). Утім, варто визнати, що в цьому дослідженні могла бути систематична помилка відбору, оскільки пацієнти з тяжкими респіраторними проблемами просто не могли отримувати лікування метформіном, адже цей препарат приймається перорально. Проте зовсім нещодавно в розпорядженні клініцистів з'явилися нові, вагомші дані, які надали важливі аргументи на користь здатності метформіну знижувати смертність пацієнтів із ЦД при COVID-19 і полегшувати клінічний перебіг цього небезпечного захворювання.

## Результати метааналізу

Наприкінці липня цього року на сторінках авторитетного спеціалізованого видання Diabetes Research and Clinical Practice Journal було представлено результати метааналізу

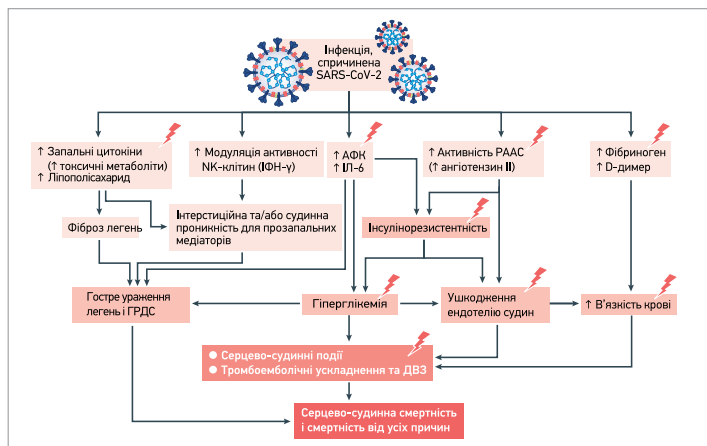


Рис. 1. Потенційні патогенетичні механізми в пацієнтів із ЦД 2 типу та COVID-19 (адаптовано за Lim S. et al., 2021)

Примітки. «Блисконами» позначені механізми, посилені в пацієнтів із ЦД 2 типу. Інфекція SARS-CoV-2 може призводити до підвищення рівнів запальних медіаторів у крові (в тому числі ліпополісахариду, запальних цитокінів і токсичних метаболітів), а модуляція активності природних кілерів (NK-клітин) і продукції ІФН-γ – підвищувати інтерстиціальну та/або судинну проникність для медіаторів запалення. Крім того, спричинена SARS-CoV-2 інфекція призводить до збільшення продукції активних форм кисню (АФК), яка пов'язана з розвитком фіброзу легень, гострою ушкодженням легеневої паренхіми та гострою респіраторною дистрес-синдромом (ГРДС). Продукція АФК та вірусна активація РААС (шляхом збільшення експресії ангіотензину II) зумовлюють інсулінорезистентність, гіперглікемію й ушкодження ендотелію судин – патологічні процеси, які в сукупності спричиняють розвиток серцево-судинних подій, тромбоемболічних ускладнень і дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ). Інфекція також зумовлює підвищення рівнів фібриногену та D-димеру, що призводить до збільшення в'язкості крові й асоціюється із серцево-судинними подіями, тромбоемболічними ускладненнями та ДВЗ.

| Розширені<br>дозування                  | Неінфіковані пацієнти з ЦД 2 типу в середній тяжкості перебігу COVID-19 |                          | Амбулаторні пацієнти з легким перебігом |                          | Госпіталізовані пацієнти із середньотяжким перебігом |                          | Госпіталізовані пацієнти з тяжким перебігом (лікування у ВІТ) |                          |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                         | Інсулін                                                                 | Інгібітори ДПП-4         | Інсулін                                 | Інгібітори ДПП-4         | Інсулін                                              | Інгібітори ДПП-4         | Інсулін                                                       | Інгібітори ДПП-4         |
| Моніть<br>застосування<br>в амбулаторії | Метформін                                                               | Аналоги ГПП-1            | Метформін                               | Аналоги ГПП-1            | Метформін                                            | Аналоги ГПП-1            | Метформін                                                     | Аналоги ГПП-1            |
|                                         | ТЗД                                                                     | Інгібітори α-глюкозидази | ТЗД                                     | Інгібітори α-глюкозидази | ТЗД                                                  | Інгібітори α-глюкозидази | ТЗД                                                           | Інгібітори α-глюкозидази |
| Не рекомендується                       | Сульфонілсечовина                                                       | Інгібітори H3KГ-2        | Сульфонілсечовина                       | Інгібітори H3KГ-2        | Сульфонілсечовина                                    | Інгібітори H3KГ-2        | Сульфонілсечовина                                             | Інгібітори H3KГ-2        |
|                                         | Інгібітори H3KГ-2                                                       | Інгібітори α-глюкозидази | Інгібітори H3KГ-2                       | Інгібітори α-глюкозидази | Інгібітори H3KГ-2                                    | Інгібітори α-глюкозидази | Інгібітори H3KГ-2                                             | Інгібітори α-глюкозидази |

Рис. 2. Застосування протидіабетичних препаратів у пацієнтів із ЦД 2 типу та COVID-19 (адаптовано за Lim S. et al., 2021)

Примітки. ТЗД – тіазолідініони; ВІТ – відділення інтенсивної терапії; H3KГ-2 – натрієзалежний копортранспортер глюкози 2 типу.

17 досліджень з оцінки впливу лікування метформіном на захворюваність і смертність пацієнтів із ЦД від COVID-19 (Yang W. et al., 2021). У базис даних PubMed, Embase та CNKI (China National Knowledge Infrastructure) автори метааналізу виконали пошук релевантних наукових публікацій за період із 2019 р. по 6 червня 2021 р., які стосувалися впливу метформіну на перебіг COVID-19 у пацієнтів із ЦД (як пошукові терміни використовувалися слова «метформін», «діабет» і «COVID-19»). Також аналізувалися першоджерела, вказані в списках літератури таких публікацій. Оцінка придатності до включення в метааналіз досліджень проводилася на підставі їхньої відповідності таким критеріям:

- оцінка впливу метформіну на перебіг COVID-19 у пацієнтів із ЦД;
- включення даних, достатніх для розрахунку відношення ризику (ВР) і 95% довірчих інтервалів (ДІ);
- публікація дослідження англійською мовою.

Після пошуку, скринінгу й оцінки придатності знайдених публікацій і підсумку до цього метааналізу було включено 17 досліджень, участь у яких загалом узяли 20 719 пацієнтів із ЦД, яким було діагностовано COVID-19.

Аналіз результатів цих досліджень засвідчив, що лікування метформіном асоціювалося з достовірним зниженням смертності та тяжкості перебігу COVID-19 у пацієнтів із ЦД (ВР 0,64; 95% ДІ 0,51-0,79 для смертності; ВР 0,81; 95% ДІ 0,66-0,99 для тяжкості).

Також автори провели аналіз чутливості, який не виявив впливу якогось окремого дослідження на загальні результати метааналізу, а отже, вони можуть вважатися статистично надійними. Для оцінки систематичних помилок, пов'язаних із переважною публікацією позитивних результатів досліджень, автори метааналізу виконали тест Бетта: він не виявив доказів упередженості відібраних літературних джерел (p=0,064 для смертності та p=0,827 для тяжкості перебігу).

Отже, результати цього метааналізу в сукупності з накопиченими наразі даними попередніх досліджень вказують, що терапія метформіном справді може принести користь пацієнтам із ЦД 2 типу та COVID-19 – з огляду на показники як тяжкості перебігу COVID-19, так і смертності.

Підготувала Вікторія Новакова

Нове дослідження III фази:  
Канефрон® Н як монотерапія  
в лікуванні гострих  
неускладнених циститів



## Результати клінічного дослідження\*: Канефрон® Н за ефективністю порівняний з лікуванням антибіотиками

Склад **Канефрону Н** - спеціальний екстракт BNO 1040 з листя розмарину, трави золототисячника та кореня любистку

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

### **Канефрон® Н**

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

**Показання.** Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення.

**Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

\*Wagenlehner et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину триметамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатоцентрове дослідження неменшої ефективності фази III Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Epub 2018 вер.

**Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою:** Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н краплі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

**Виробник:** Біонорика СЕ (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. тел.: (044) 521-86-00, факс (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

## НОВИНИ МОЗ



## МОЗ розпочав роботу над розвитком телемедицинських технологій і послуг в Україні

Телемедицинські технології та сервіси здатні суттєво покращити доступ до медичних послуг для мобільних груп населення, а також для тих пацієнтів, які проживають у віддалених регіонах країни. Про це під час робочої зустрічі з розвитку телемедицини в Україні з'явився заступник міністра з питань цифрового розвитку, цифрових трансформацій і цифровізації Мрія Кривич. Завдяки впровадженню телемедицинських технологій і сервісів лікарі матимуть змогу проводити консультації з пацієнтами дистанційно, швидко обмінюватися інформацією, проводити консилиуми у вигляді відеоконференцій та оперативно ухвалювати рішення в критичних ситуаціях.

«Телемедицинські технології необхідно розглядати як невід'ємну складову тих підходів до інструментів, які ми зрозуміли з упровадження в системі охорони здоров'я, йдеться про їх унеможливлення», – зазначила Мрія Кривич.

Окрім того, в умовах боротьби з пандемією COVID-19 онлайн-інструменти можуть вирішувати нові життєві виклики, забезпечуючи безпечний контакт лікаря з пацієнтами, не обмежуючи останніх у своєму доступі до якісного медичного послуг.

«Світовий приклад пандемії COVID-19 доводить, що телемедицина – це дійсно ефективний інструмент у профілактиці, діагностиці лікуванні пацієнтів. Це синергія сучасних інформаційних технологій і медичної допомоги, яка сприяє створенню нової якості медичних послуг», – підкреслює заступник заступника, начальник відділу управління проектами та програмами ДП «Електронне здоров'я» Володимир Терентюк.

Електронні системи охорони здоров'я вже сьогодні з'являються в системі цих сервісів у деяких областях України та покращують свою ефективність. Зокрема, зі слів в.о. голови Національної служби здоров'я України Дмитра Смирнова, із впровадження телемедицинських технологій в Одеській області не лише знизилася кількість інфекційних захворювань, й покращилася якість лікування цих захворювань. Саме тому Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) планує й далі впроваджувати новітні технології в систему охорони здоров'я.

«У цьому напрямку працює й діяльність технічної допомоги МОЗ у формуванні візії дорожньої карти розвитку телемедицини. Другий етап – розширення доступу до медичних послуг на йор зливних груп громадян», – наголосив заступник начальника проекту LHSS в Україні Олег Семерик.

## Віктор Ляшко: «Безпечність та якість їжі – це основа реформи шкільного харчування»

Міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко взяв участь у третьому регіональному форумі «Реформа системи шкільного харчування». Форум відбувся з участю Олени Зеленської та прем'єр-міністра Дениса Шмигеля.

«Згідно з цією реформою. Усе починається з чого простого – з безпеки. Ми зрозуміли, що для дітей корисні всі речі, які є в школі, але з роками роботи це перетворилося на велику місію», – розповів під час свого виступу Олена Зеленська.

Як зазначив Денис Шмигіль, реформа системи шкільного харчування – це здоров'я дітей по всій Україні. «Діти ростуть швидко, тому для всіх нас є обов'язком не тільки їсти, а й бути здоровими. Потрібні оперативні рішення та швидкі позитивні результати», – наголосив прем'єр-міністр.

«Результат цієї реформи дасть можливість не тільки зберегти здоров'я дітей, а й зкріпити здорові харчові звички в дорослому віці й тим чином вплинути на згальний рівень неінфекційних захворювань серед дорослого населення», – зазначив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко.

Під час форуму відбулися й дискусії, зокрема щодо впровадження контролю дотримання нових норм харчування, публічних закупівель, проектного підходу до переобладнання шкіл, дів освіти тощо. Також у межах ходу було проведено протичну панель – демонстрацію можливостей сучасного технологічного процесу відкриття ГО «Національний соціальний громадський харчування». З 45 хвилин приготувати обід в сортименті з 6 стрів для 700 учасників форуму.

Виступаючи на форумі, Віктор Ляшко підкреслює, що реформа харчування в організмі колективів – це конод вчому рівні вже з'являються. Також зазначено оновлення системи реєстрації для шкіл згальної середньої освіти, нові норми та порядок організації харчування. Щоб збезпечити закупівель харчових продуктів відповідно до нових норм, встановлено гнучкий перехідний період, під час якого дозволено дію вже укладених договорів строком до 1 січня 2022 року.

Важливо дотримуватися елементарних принципів особистої гігієни та гігієнічних вимог у харчоблоці (температурні режими, розмежування потоків сировини, готової продукції, дотримання термінів придатності продуктів, наявність проточної холодної та гарячої води тощо). З метою безпеки процесу приготування їжі в харчоблоку окремо приділяють увагу медичному огляду працівників харчоблоку. Допуск до роботи працівників є здійснюється виключно після проходження відповідного медичного огляду.

Медичний огляд має здійснюватися під час прийняття на роботу та періодично (протягом трудової діяльності). Ця вимога зазначена у Порядку організації харчування в школах та дитячих оздоровлення та відпочинку, та в системі реєстрації для шкіл дитячих дошкільних.

Вимоги щодо організації проведення обов'язкових профілактичних медичних оглядів, перелік необхідних обстежень лікарів-спеціалістів ліквідації захворювань досліджень урегульовані в законі МОЗ. Зокрема, в школах освіти, крім вищезазначених, до класів III-IV рівнів, попередній і періодичні медичні огляди мають проходити керівники, їхні заступники; педагогічні працівники; медичний персонал; працівники харчоблоку; спеціалісти, які беруть участь у харчово-виховному процесі; технічний персонал.

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

## ЗМІСТ



## АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

## Пероральний амоксицилін/клавуланат:

роль у сучасній амбулаторній терапії поширених інфекцій ..... 35

## Клінічна ефективність та безпека

цефоперазону/сульбактаму в лікуванні інтраабдомінальних інфекцій: систематичний огляд і метааналіз ..... 36-37

## Складні «букети»: місце ципрофлоксацину

в лікуванні бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом  
Л.В. Гречанська, О.В. Подлужна ..... 40-43

## Антибіотики та COVID-19

І.О. Карпов ..... 43

## ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

## Терапія метформіном при ЦД 2 типу:

новий погляд в умовах пандемії COVID-19 ..... 5

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ ..... 7, 9, 45, 55

Новини світової медицини ..... 10, 31, 39

Bosnalijek та ACINO підписали дистрибуційну угоду ..... 10

## Компанія «Біокодекс» розширила свій портфель

новими брендами – Маример і А-Церумен-Нео Плюс ..... 31

## НЕВРОЛОГІЯ

## Ефективність фіксованої комбінації цинаризину

й дименгідрилату (Арлеверт®) у лікуванні запаморочення та пов'язаних симптомів  
Ф. Плещія, П. Сальваго, Ф. Діспенца та ін. .... 3

## Нове в діагностиці та лікуванні захворювань

нервової системи  
В.С. Мельник, Л.І. Соколова, М.М. Прокопів та ін. .... 12-13

## Мігрень – фактор ризику інсульту:

чи це дійсно так?  
А. Вайткус ..... 15

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

## Препарати на основі нуклеотидів УТФ

та ЦМФ для лікування болю в нижній частині спини: огляд рандомізованого клінічного дослідження NUBES ..... 14

## Мікробіота та модуляція імунної відповіді на вакцинацію

Д.Дж. Лін, С.К. Бенсон, М.А. Лінта та ін. .... 62-63

## ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

## Бронхипрет у лікуванні гострого бронхіту:

перші докази зменшення потреби в антибіотиках ..... 32

## ФЛЕБОЛОГІЯ

## Міфи та реальність сучасної діагностики

і лікування хронічних захворювань вен  
С.М. Мачуський ..... 46-47



# МІЛЬГАМА®

## ін'єкції, таблетки

### Якість. Досвід. Визнання.



- Стійка комбінація і стабільність вітамінів групи В в 1 ампулі<sup>1</sup>
- Жиророзчинний бенфотіамін у складі Мільгами таблетки<sup>2</sup>
- Курс терапії: 10 ампул, потім 1 таблетка/добу не менше 2 міс.<sup>3</sup>



1. Зайченко А.В. «Фармацевтическое обоснование комбинации действующих и вспомогательных веществ в составе препарата Мильгамма® ампулы», МНЖ, №1/2015.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Мільгама® таблетки. З. Свиридова Н.К., Барінов А.Н. «Лечение невропатической боли при радикулопатии», МЗЖ, №5/2014.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® ампули. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В<sub>1</sub> у комбінації з вітаміном В<sub>6</sub> та/або вітаміном В<sub>12</sub>. Склад. 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг, ціанкобаламіну 500 мкг, лідокаїну 10 мг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Показання. Неврологічні захворювання різного походження: неврит, невралгія, поліневропатія (діабетична, алкогольна), корінцевий синдром, ретробульбарний неврит, ураження лицевого нерва. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату; гостре порушення серцевої провідності; гостра форма декомпенсованої серцевої недостатності. Спосіб застосування та дози. По 2 мл, глибоко внутрішньом'язово, 1 раз на добу в період загострення, потім 2 мл 2-3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця. Побічні ефекти. Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну В<sub>6</sub> щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нудоти, запаморочення, головного болю. З боку травного тракту: шлунково-кишкові розлади, у тому числі нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (шікрні висипання, порушення дихання, анафілактичний шок, набряк Квінке), підвищена пітливість. З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, вульгові висипання; вкрай рідко — генералізований екзофоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. №UA/8049/02/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В<sub>1</sub> у комбінації з вітаміном В<sub>6</sub> та/або вітаміном В<sub>12</sub>. Склад. 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. Лікарська форма. Таблетки. Показання. При неврологічних захворюваннях, зумовлених дефіцитом вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом вітаміну В<sub>1</sub> протипоказаний при алергічних реакціях. Прийом вітаміну В<sub>6</sub> протипоказаний при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини. Рекомендована доза становить 1 таблетку на добу. В індивідуальних випадках дозу підвищують і застосовують по 1 таблетці 3 рази на добу. Таблетки слід приймати цілими, запиваючи рідиною, після прийому їжі. Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально у кожному випадку. Після максимального періоду лікування (4 тижні) приймається рішення щодо коригування та зникнення дозу препарату. Побічні ефекти. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку серцево-судинної системи: тахікардія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілаксія; кропив'янка. З боку шкіри: шкірні висипання, свербіж. У вкрай рідких випадках — шоківий стан. Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах більше ніж 50 мг вітаміну В<sub>6</sub> щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, запаморочення, головного болю. Категорія відпуску. Без рецепта. Р.П. МОЗ України №UA/8049/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препаратів обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.

Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua

## ЗМІСТ



## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

## Порівняння ефективності різних пробіотиків

## у разі постінфекційного синдрому подразненої кишки

Ю.Г. Кузенко ..... 49-50

## Сучасні проблеми ожиріння в практиці дієтолога

О.С. Няньковська ..... 52

## Ефективність Флороспазмила

## при абдоминальному болевому синдромі

С.М. Ткач ..... 54-55

## Езомепразол у профілактиці й лікуванні

## кислотозалежних захворювань

І.І. Князькова ..... 57

## Окремі питання функціональних розладів

## гепатобіліарної системи

О.Ю. Губська ..... 58-59

## Мікробіом та ожиріння

С.І. Доан ..... 60-61

## У фокусі уваги сімейного лікаря – пацієнт

## із функціональною диспепсією: оптимізація ведення

І.Л. Височина ..... 64

## КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

## Аспекти застосування метаболічної терапії у хворих

## з когнітивними порушеннями при постковідному синдромі

В.О. Холін, К.М. Полетаєва, О.О. Тихоненко та ін. .... 16-18

## Серцево-судинні ускладнення коронавірусної хвороби:

## на що необхідно звернути увагу сімейному лікарю?

А.І. Витриховський ..... 20-22

## COVID-19 у пацієнтів із ХОЗЛ:

## особливості клінічного перебігу, лікування та реабілітації

О.М. Колеснікова, А.Ю. Токарева, І.В. Антонова ..... 23, 27

## Клінічні випадки ведення пацієнтів з COVID-19

Л.В. Мороз ..... 25-26

## Серратіопептидаза як протизапальний

## та фібринолітичний засіб при COVID-19 ..... 28-29

## Особливості клінічного перебігу гострого

## риносинуситу при COVID-19

Ю.В. Дєєва ..... 30

## Азитроміцин в успішному лікуванні COVID-19:

## погляд сімейного лікаря

Л. Тафлер, А. Данилевський, Д. Сет ..... 38-39

## Препарат Амізон® Макс довів свою ефективність

## у лікуванні хворих на COVID-19

О.А. Голубовська, О.Я. Пришляк, А.П. Мироненко ..... 45

## НОВИНИ МОЗ



## МОЗ оновив стандарти охорони здоров'я при туберкульозі

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України оприлюднило Н К з № 2161 «Про внесення змін до стандартів охорони здоров'я при туберкульозі». Головним документом – з'ясував, який з цих міжнародних підходів у сфері надання медичної допомоги хворим на туберкульоз.

Інше ж з'ясує, чи продовжує впроваджувати дозові методики лікування відповідно до європейських стандартів Всесвітньої організації охорони здоров'я. Українського плану лікування тимуть, як, як його лікували б у будь-якій іншій країні Європейського регіону.

Оновлений Н К з кожним з:

- критерії якості профілактики та ретельного виявлення туберкульозу;
- новітні алгоритми скринінгу та діагностики туберкульозу, в тому числі з використанням генетично-молекулярних методів як первинного діагностичного тесту;
- критерії якості лікування чутливого туберкульозу та лікування з'ясував, який з цих протитуберкульозних препаратів і новітніх схем лікування туберкульозу з лік рською стійкістю.

Крім того, документ регламентує критерії якості щодо ведення випадків коінфекції туберкульоз/ВІЛ, туберкульоз / вірусний гепатит С та інших супутніх захворювань.

Втілення положень Н К з дасть змогу підвищити покриття ефективності та якості лікування туберкульозу, в тому числі лік рсько-стійкого, та забезпечить зниження соціальних із туберкульозом з захворюваності та смертності, та поширеності цього з захворювання; сприятиме зменшенню невипадкових витрат і ризиків для пацієнтів.

## МОЗ затвердило перелік професій, для котрих щеплення проти COVID-19 є обов'язковим

МОЗ України з 04.10.2021 № 2153, з реєстрованим у Міністерстві юстиції України 07.10.2021 з № 1306/36928, затвердило перелік професій, передбачених яких підлягають обов'язковій вакцинації проти COVID-19.

Згідно з цим Н К з, період дії к ртину, встановленого Кабінетом Міністрів України, з метою з'ясувати поширення коронавірусної інфекції, обов'язковій в к-чині цієї проти COVID-19 підлягають працівники:

- центральних органів виконавчої влади та їхніх територіальних органів;
- місцевих державних адміністрацій та їхніх структурних підрозділів;
- з кл дів вищої, післядипломної, фахової передвищої, професійної (професійно-технічної), з г льної середньої, в тому числі спеціальних, дошкільної, позашкільної освіти, з кл дів спеціальних освіти та наукових установ незалежно від типу та форми власності.

«Освітляти та працівники органів влади щодня взаємодіють із великою кількістю людей, тому ризикують інфікуватися. Ми вже всі, хто потрапляє в лік рно з COVID-19, не в кинув ні. Це рішення покликане захистити життя здоров'я українців і їхніх близьких, створивши безпечне середовище в з кл д х освіти та державних установ», – пояснив міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.

Н К з бере чинності через місяць із дня його публікації. Працівники з кл дів освіти та органів виконавчої влади, які не щепляться проти COVID-19 протягом цього періоду, будуть відсторонені від роботи без збереження з робітної плати.

Н К з ємо, що працівники освіти й органів виконавчої влади можуть щепитися від COVID-19 органів но бо індивідуально в зручному для них пункті чи центрі в к-чині цієї. Детальний перелік і контактні пункти в центрів можна знайти на [list.covid19.gov.ua](https://list.covid19.gov.ua).

Важливо, що освітляти та працівники органів влади, які мають бсютні протипокання до проведення щеплень, відповідно до Переліку медичних протипокання з нь і з-стережень до проведення профілактичних щеплень, з твердження Н К з МОЗ від 16 вересня 2011 року № 595, не підлягають обов'язковій вакцинації в к-чині цієї.

«Ми з'ясували перший етап визначення професій, для котрих щеплення проти COVID-19 є обов'язковим. Н ступному етапі до цього переліку будуть включені працівники всіх державних установ, органів цієї і підприємств, соціальні працівники та працівники поштових послуг», – резюмує в В. Ляшко.

## Уряд підтримав ініціативу міністра Віктора Ляшка виділити кошти на рекламу вакцинації

Уряд схвалив постанову про необхідність виділення 25 млн грн із бюджету на підсилення інформаційної кампанії щодо вакцинації від COVID-19 на телебаченні. Гроші будуть передані в розпорядження профільному відомству – Міністерству культури та інформаційної політики. МОЗ координуватиме розроблення контенту.

«Вдячний уряду за підтримку моєї ініціативи для промоції вакцинації на телебаченні, адже реклами в межах соціальної квоти недостатньо для масового інформування українців. Тому сьогодні ми інвестуємо в рекламу, аби ще раз пояснити та переконати українців захищати себе від коронавірусу саме завдяки вакцинації», – повідомив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко.

Із березня по серпень поточного року на телебаченні розміщено 6 відеороликів з інформацією про вакцинацію від COVID-19 у межах соціальної квоти та партнерства. За даними Nielsen Ukraine, за цей час тема вакцинації охопила 19,3 млн або 71% ТВ-аудиторії українців віком понад 18 років.

Окрім оперативного інформування на офіційних каналах МОЗ, запущено кілька інформаційних кампаній із використанням зовнішньої реклами, розміщенням матеріалів у місцях перебування громадян. Прикладами таких кампаній є «Вакцинація – єдиний спосіб захиститися від COVID-19» про етапність і принципи вакцинальної кампанії (весна 2021 року), «Захищені» з історіями людей, які вакцинувалися (літо-осінь 2021 року) та «Час вакцинуватися» про центри масової вакцинації (літо 2021 року). Розроблення й імплементацію інформаційних кампаній підтримують міжнародні донори, серед яких Дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ), Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), Всесвітня організація охорони здоров'я, Європейський союз, Світовий Банк, уряд Швейцарії, Червоний Хрест та ін.

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



**ПРЕСРЕЛІЗ**



# Bosnalijek та ACINO підписали дистрибуційну угоду

- **ACINO займатиметься просуванням і комерціалізацією в Україні препарату для запобігання судинному головному болю (мігрень, кластерний головний біль).**

Фармацевтична група компаній ACINO (Швейцарія) уклала дистрибуційно-торгову угоду з фармацевтичною компанією Bosnalijek d.d. (Боснія і Герцеговина) на комерційну реалізацію та просування препарату НОМІГРЕН БОСНАЛЕК\* від 3 березня 2021 року.

Згідно з умовами цієї угоди, ACINO займатиметься просуванням і комерціалізацією торгової марки НОМІГРЕН БОСНАЛЕК\*. Цей препарат є ефективним у терапії мігрень та кластерного головного болю.

НОМІГРЕН БОСНАЛЕК\* містить збалансовану комбінацію діючих речовин, що дає змогу підійти до проблеми комплексно. За комбінацією молекул у складі препарату не має аналогів на ринку України. Активні речовини препарату НОМІГРЕН БОСНАЛЕК\* діють синергічно та комплексно: ерготаміну тарtrate стимулює непосуговану мускулатуру та сприяє вазоконстрикції кровоносних судин, унаслідок чого зменшується набряк головного мозку; мефлоксаміну цитрат чинить м'яку седативну, антиеметичну й антигістамінну дію; камілофіну гідрохлорид діє як спазмолітик, що усуває початковий вазоспазм у продромальній фазі нападу мігрень; пропіфеназон чинить анагетичну дію; кофеїн підвищує абсорбцію ерготаміну та посилює його терапевтичний ефект.

НОМІГРЕН БОСНАЛЕК\* є лікарським засобом і випускається в таблетованій формі № 10 за рецептом.

«Партнерство – невід'ємна частина нашої стратегії. Ця угода ще більше розширила наш продуктивний портфель в Україні, де ми зарекомендували себе як надійний виробник і провідний постачальник якісних фармацевтичних препаратів. Завдяки появі цього бренду в нашому портфелі ми розширили свою пропозицію у сфері лікування болю, забезпечуючи доступ пацієнтів і медичних працівників до якісної медицини в країні. Як надійний партнер ми здійснюватимемо імпорт, дистрибуцію, маркетинг, а також відповідатимемо за проведення заходів, спрямованих на підвищення інформування пацієнтів про захворювання в рамках цієї угоди, щоб наші пацієнти жили повноцінним життям», – зазначив Євген Заїка, регіональний директор ACINO в Україні та країнах СНД.

ACINO зміцнює свої позиції на фармацевтичному ринку України та СНД, а також у сусідніх із нею країнах, створюючи нові робочі місця на локальному рівні, щоб забезпечувати постійний доступ до високоякісних лікарських засобів на ринках країн, що розвиваються. Частка ринку ACINO в Україні перевищує 3,35%\* і сьогодні вона входить до п'ятірки найбільших фармацевтичних компаній, що оперують на ринку країни. Компанія займає одні з провідних позицій на фармацевтичному ринку України в таких терапевтичних напрямках, як психіатрія, неврологія, кардіологія й ендокринологія.

## Про компанію Acino

Acino в Україні входить у швейцарську групу компаній Acino та є сучасною фармацевтичною компанією в галузі розробки та виробництва високотехнологічних генеричних лікарських засобів із додатковими властивостями, яка провадить діяльність на території України. Компанія перебуває у власності холдингової компанії ADQ. Головний офіс Acino в Україні розташований у Києві та виконує функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу Acino в країнах СНД. Виробничий завод Acino в Україні – «Фарма Старт», який знаходиться в Києві, – сертифікований відповідно до стандартів належної виробничої практики GMP EU й оснащений науково-дослідною лабораторією з розробки генеричних препаратів. На сьогодні компанія в Україні налічує більш ніж 900 висококваліфікованих співробітників. Портфель лікарських препаратів, дієтичних добавок і виробів медичного призначення Acino в Україні нараховує понад 80 продуктів як власного виробництва, так і на умовах дистрибуційних угод, що використовуються, зокрема, в неврології, кардіології, ендокринології, гастроентерології, педіатрії та терапії. Місія компанії – розробка, виробництво та просування лікарських засобів швейцарської якості на благо пацієнтів. Саме тому компанія бере участь у програмах захисту охорони здоров'я України, що включає підтримку вітчизняних лікувально-профілактичних закладів і благоїдних проєктів, спрямованих на поліпшення якості життя нації. Докладніша інформація про Acino в Україні розміщена на вебсайті [www.acino.ua](http://www.acino.ua).

\* Лікарські засоби та дієтичні добавки за підсумками серпня 2021 р. за даними аналітичної системи дослідження ринку PharmXplorer/«Фармстандарт» компанії Proxima Research.

**ДАЙДЖЕСТ**

**НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ**

## Нобелівська премія з медицини – 2021: відкриття здатності сприймати навколишній світ на дотик на молекулярному рівні

Цього року Нобелівський тиждень проходить із 4 по 11 жовтня. Вручення премій відбувається дистанційно та транслюється на сайті Нобелівського комітету.

Одними з перших було оголошено лауреатів премії в галузі медицини за дослідження рецепторів температури та дотику. Ними стали Девід Джуліус, американський фізіолог, професор Каліфорнійського університету в Сан-Франциско, відомий як дослідник ноцицепції, та біофізик Ардем Патапутян, який відкрив іонні канали, котрі відповідають за механорецепцію. Вчені з'ясували на молекулярному рівні, яким саме чином температура чи дотик перетворюються на відчуття.

Девід Джуліус зауважив, що гостра їжа викликає в організмі таку саму реакцію, як і гаряча, та припустив, що алкалоїд капсаїцин активує певний специфічний фрагмент ДНК – той самий, що й висока температура. Перевіривши тисячі варіантів, він нарешті виявив відповідальний за цю реакцію білок, який дістав назву TRPV1, а потім другий – TRPV2, що реагує на підвищену температуру.

Білок, відповідальний за відчуття холоду, обидва лауреати відкрили майже одночасно, – 2002 року. А ось із протеїном, який забезпечує відчуття фізичного дотику, Ардему Патапутяну пощастило не відразу: він склав список із 72 генів – потенційних кандидатів на роль рецептора дотику та почав відключати їх один за іншим, перевіряючи, чи не зникло відчуття дотику. Потрібний ген виявився останнім, 72-м.

Таким чином учені з'ясували, як саме соматосенсорна система дає нам змогу відчувати не тільки температуру та дотик, а й біль і навіть рух власного тіла.

У рішенні Нобелівського комітету сказано, що наукові роботи цих лауреатів «розкрили одну з таємниць природи, на молекулярному рівні пояснивши нашу здатність сприймати й інтерпретувати як навколишній світ, так і власні внутрішні відчуття».

Передбачається, що надалі відкриття може потенційно застосовуватися в різних сферах – від медицини до віртуальної реальності та робототехніки.

Джерела: <https://www.bbc.com/ukrainian/news-58787307>  
<https://www.bbc.com/ukrainian/news-58795276>

## Судинні ураження мозку та захисний ефект когнітивного резерву

Багато досліджень показали, що в літніх пацієнтів, які мають маркери хвороби Альцгеймера, включно з β-амілоїдом, когнітивний резерв є захисним. Натомість у меншій кількості досліджень оцінювалися пацієнти середнього віку, а також когнітивні порушення, спричинені цереброваскулярною патологією, зокрема гіперінтенсивністю білої речовини.

У новому перехресному дослідженні проаналізували когнітивний резерв, судинні ушкодження мозку та когнітивні функції в пацієнтів, які брали участь у двох великих популяційних випробуваннях – SANHM і PURE-Mind. Метою дослідників під керівництвом Еріка Е. Сміта, медичного директора клініки когнітивної неврології Університету Калгарі (Канада), було визначити, чи послаблює когнітивний резерв зв'язок судинного пошкодження головного мозку з пізнавальною здатністю. Маркерами, обраними для оцінки когнітивного резерву, були освіта, участь у соціальних групах, сімейний стан, рівень стресу, показники зросту, рівень фізичної активності у вільний час тощо.

Учасники дослідження (10450 осіб віком від 35 до 81 року) були класифіковані як такі, що мають вищу або середню освіту, а також беруть участь в організованій соціальній групі чи ні. Рівень стресу (низький, помірний, тяжкий) вимірювався самооцінкою. Зріст, який є потенційним показником розвитку в ранньому віці, було дихотомізовано як до або понад 176 см для чоловіків і 163 см для жінок. Фізична активність у вільний час оцінювалася на основі самооцінки та була класифікована від помірно до високої (>4 год/тиж) або низької (≤4 год/тиж).

Учасники пройшли когнітивну оцінку за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA) та за тестом заміни цифрових символів (DSST). Судинне пошкодження головного мозку було визначене як нелануарний інфаркт головного мозку або гіперінтенсивність білої речовини на МРТ.

Освіта, помірні фізичні навантаження у вільний час, перебування в шлюбному партнерстві, зріст і участь у соціальних групах були незалежно один від одного пов'язані з вищим пізнанням, як і сукупний бал когнітивного резерву.

Судинне пошкодження головного мозку було пов'язане зі зниженням на 0,35 бала за шкалою MoCA та зі зниженням на 2,19 бала в тесті DSST.

Було зроблено висновки, що з пізнавальною здатністю пов'язані як судинне пошкодження головного мозку, так і маркери когнітивного резерву. Однак ефекти були незалежними, тобто побічні ефекти прихованого судинного пошкодження головного мозку не послаблялися когнітивним резервом. Для поліпшення когнітивного здоров'я мозку необхідні втручання, спрямовані як на запобігання цереброваскулярним захворюванням, так і на пропагування здорового способу життя.

Джерела: <https://www.medscape.com/viewarticle/960294?src=>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34504021>



«Медицина газета «Здоров'я України XXI сторіччя»<sup>©</sup>

## Редакційна колегія

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

О.Я. Б 6 к, 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. З болотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

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

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

В.В. Корп чев, 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. М ньковський, 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. П ньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

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

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

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

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

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

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

В.І. Кімб люк, 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

3 зновик – Ігор Ів нченко

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

«Медицин газет «Здоров'я України XXI сторіччя»<sup>©</sup>

Свідоцтво КВ № 15650-4122П від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

Предст влен в 6 з д них «Н ук ов періодик Укр їни» й індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетян Черк сов

Головний ред ктор  
Випусковий ред ктор  
Менеджер із рекл миВ'ячесл в Килимчук  
Г лия Теркун  
Зоя М ймескулЛітер турне ред гув ння / коректур :  
Ан ст сія Божко  
Ірина Колесник  
Юлія Фігісов  
Диз йн/верстк :  
Н т лія Дехтар-Дігузов

Кон тні телефони

Ред кція ..... +380 (44) 521-86-86

Відділ м ркетингу ..... +380 (44) 521-86-93

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

Адрес для листув ння

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Г зету віддруков но в ТОВ «Плянец»,

м. Київ, вул. Олександр Довженко, 3.

Підпис но до друку 08.10.2021.

3 мовлення № 08102021. Тир ж 33 000 прим.

Ред кція може публікув ти м тері ли, не поділяючи думку втор .

3 достовірність ф кції, цит т, імен, геогр фічних н звт інших відомостей відповід ють втори.

Передрук м тері ли можливий лише з дозволу ред кції.

Рукосписи не поверт ються т не рецензуються.

Тир ж із 15.08.2014 т 10 000 електронних дрск (д т держреєстр ці з 02.01.2012).

Здоров'я України<sup>©</sup>  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
- або за телефоном (044) 364-40-28
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медицина газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 201,19 грн
- на 3 місяці – 601,07 грн
- на 6 місяців – 1196,14 грн
- на 12 місяців – 2387,28 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

## Тематичні номери

«Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство,

гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,

гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,

гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 733,90 грн,

на півріччя – 369,95 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 500,16 грн,

на півріччя – 252,58 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,

тиреологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,

ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 739,00 грн,

на півріччя – 372,50 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,

психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 501,00 грн,

на півріччя – 253,00 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія,

алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,

травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,

нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 495,88 грн,

на півріччя – 250,44 грн



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати

+380(44) 364-40-28,

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com),[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

www.health-ua.com



# Нове в діагностиці та лікуванні захворювань нервової системи

У вересні відбулася онлайн-конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування захворювань нервової системи», в якій взяли участь провідні неврологи України та інших країн.



**Професор кафедри неврології Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Володимир Степанович Мельник** виступив з доповіддю «Неврологічні розлади, асоційовані з COVID-19».

Насамперед Володимир Степанович нагадав, що найімовірнішим шляхом проникнення вірусу SARS-CoV-2 до центральної нервової системи (ЦНС) вважається параневральний шлях навколо нюхових нервів. Основним фактором, що визначає COVID-19, є ендотеліальна дисфункція. Відомо, що коронавірус отримує доступ до клітин через зв'язування його глікопротеїну-шипа з ACE-2, трансмембранною сериною протеазою-2 (TMPRSS2) та басигіном (CD147). Катепсини B і L також беруть участь у пенетрації вірусу. Всі ці фактори експресуються в ендотеліальних клітинах.

Дисфункція ендотелію – загальна ознака клінічних проявів, що спостерігаються в пацієнтів з COVID-19. Водночас за допомогою досліджень продемонстровано, що всі препарати, запропоновані як потенційна терапевтична стратегія лікування пацієнтів з COVID-19, здатні покращувати функцію ендотелію [1].

Зазвичай коронавірусна хвороба проявляється лихоманкою, застудою, болем у горлі, респіраторними симптомами та діареєю. З'являється все більше спостережень атипичних симптомів, як-от головний біль, запаморочення, судом, аносмія, інсульт і порушення свідомості (табл.).

У серії випадків у м. Ухань (Китай) 36,4% пацієнтів мали симптоми ураження ЦНС, 8,9% – периферичної нервової системи та 10,7% – симптоми з боку скелетних м'язів.

**Таблиця. Частота різноманітних неврологічних симптомів при COVID-19 [2]**

| Неврологічні симптоми          | Кількість досліджень | Хворі з неврологічними синдромами | Загальна кількість хворих |
|--------------------------------|----------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Міалгії                        | 25                   | 952 (18,5%)                       | 5155                      |
| Головний біль                  | 24                   | 586 (12,0%)                       | 4882                      |
| Головний біль та запаморочення | 3                    | 22 (8,6%)                         | 256                       |
| Запаморочення                  | 6                    | 132 (9,1%)                        | 1458                      |
| Нудота                         | 7                    | 77 (7,5%)                         | 1026                      |
| Нудота та блювання             | 9                    | 100 (5,6%)                        | 1796                      |
| Блювання                       | 9                    | 116 (4,8%)                        | 2409                      |
| Сплутаність свідомості         | 2                    | 26 (4,0%)                         | 647                       |

До неврологічних розладів чи ускладнень, асоційованих з COVID-19, належать гострий інфаркт мозку, гострий внутрішньомозковий крововилив, тромбоз мозкового синусу, енцефалопатія, гостра некротизувальна геморагічна енцефалопатія, парез окомових нервів, ізолювана аносмія, синдром Міллера – Фішера, синдром Гієна – Барре.

Водночас встановлено, що в  $\approx 1,4\%$  осіб з COVID-19 з'являється гостре цереброваскулярне захворювання. Найвищий ризик спостерігається за тяжкого перебігу коронавірусної інфекції та в пацієнтів з попередньо діагнованими судинними факторами ризику. Більшість інсультів є ішемічними; крім того, спостерігається збільшення частоти оклюзії великих артерій та множинних інфарктів, зумовлених посиленням тромбоутворення і тромбоемболії.

Механізми розвитку інсульту у хворих на COVID-19 вивчені недостатньо; передбачають вплив багатьох чинників – гіпоксемії, ураження міокарда та ендотелію, вазоконстрикції, цитокинового шторму тощо. Крім того, повідомляється про наявність антитіл до фосфоліпідів, включаючи антитіла до кардіоліпіну IgA й антитіла до глікопротеїну I IgA, а також IgG у тяжкохворих пацієнтів із множинними мозковими інфарктами.



**Завідувачка кафедри неврології НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Лариса Іванівна Соколова** мала слово з доповіддю «Хворобомодифікувальна терапія розсіяного склерозу в умовах нових реалій».

Лариса Іванівна повідомила, що на сьогодні в світі зареєстровано  $\approx 240$  млн випадків COVID-19, з яких 2,4 млн – в Україні (5,8%), тобто в нашій країні на COVID-19 уже хворів кожний 17-й громадянин.

Хворих на розсіяний склероз (РС) в Україні  $\approx 21$  тис., з яких на COVID-19 хворіли 1235 осіб.

Відомо, що фактором ризику для інфекцій у загальній популяції є лімфопенія. Водночас у багатьох пацієнтів на хворобомодифікувальну терапію (ХМТ) з'являється транзиторна чи тривала лімфоцитопенія. Ризик інфекції асоціюється з багатьма сучасними дозволеними препаратами ХМТ. Пацієнти із 3 або 4 ступенем лімфопенії є уразливішими до інфекції (особливо опортуністичної).

У новому британському дослідженні хворих на РС, які мали позитивний тест на COVID-19 [3], не виявлено асоціації між тяжкістю COVID-19 і низьким рівнем лімфоцитів, також не помічено тенденції гіршого виходу з COVID-19 пацієнтів на ХМТ. Частота госпіталізацій хворих на РС і смерть від COVID-19 прямо корелювали з віком, тяжкістю за шкалою EDSS ( $\geq 6$  балів) та прогресуючим РС.

Сучасні дані свідчать, що лише наявність РС, імовірно, не сприяє розвитку COVID-19 або тяжкого захворювання чи смерті від інфекції, ніж у загальній популяції. Однак до тяжкого перебігу COVID-19 схильні такі групи пацієнтів із РС:

- особи із прогресуючим РС;
- пацієнти віком  $>60$  років;
- чоловіки із РС;
- чорношкірі та, можливо, люди з Південної Азії;
- особи з вищими рівнями інвалідності (наприклад, оцінка EDSS  $\geq 6$ , що свідчить про потребу користуватися тростиною);
- особи з ожирінням, діабетом, захворюваннями серця чи легень;
- особи, які приймають певні методи лікування хвороби, що модифікують захворювання.

У червні оновлено міжнародну консенсусну заяву експертів щодо лікування РС під час пандемії COVID-19 та в період після неї, де повідомляється, що РС сам собою не є фактором ризику зараження вірусом SARS-CoV-2 або тяжкого перебігу COVID-19. Важливо, щоб лікування людей з РС було адаптивним, але не порушеним. Рішення про початок або прийом наступної дози ХМТ у період пандемії COVID-19 потрібно ухвалювати з обережністю залежно від місцевої епідеміологічної ситуації, індивідуальних характеристик пацієнта, як-от тяжкість й активність РС і супутні захворювання.

Догляд за пацієнтами з COVID-19 виходить за межі гострої фази інфекції та має полягати в ранньому розпізнаванні й лікуванні будь-яких наслідків COVID-19, що можуть становити додаткове навантаження для людей з РС (наприклад, когнітивні порушення, втома, тривога, депресія, які також поширені при РС, є важливими компонентами після гострого COVID-19).

Існують дослідження, що коронавірусна хвороба асоціюється із загостренням РС. Це підкреслює важливість захисту людей з РС від інфекції, що наразі можливо завдяки кількості вакцин проти COVID-19, що лише збільшується.

З огляду на серйозність COVID-19, що спричиняє 1-3% ризику смертності, а також ризик серйозних захворювань та тривалого погіршення самопочуття для багатьох, усі особи із РС мають бути щеплені проти COVID-19. Ризики захворювання COVID-19 перевищують потенційні ризики від вакцин, при цьому навіть після отримання вакцин важливо продовжувати жити за запобіжних заходів проти COVID-19, як-от носіння маски для обличчя,

соціальне дистанціювання та миття рук, оскільки з'являються нові варіанти, які не можуть бути захищені нинішньою вакциною.

Не існує жодних доказів того, що особи із РС мають вищий ризик ускладнень від вакцин проти COVID-19 (порівняно із загальною популяцією). Ці вакцини можна вводити людям, котрі лікуються за допомогою ХМТ.

Свою доповідь «Орбітальний міозит. Клінічний випадок диференціальної діагностики» **доцент кафедри неврології НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Тетяна Анатоліївна Довбонос** розпочала з опису клінічного випадку. Пацієнтка, 72 роки, звернулася зі скаргами на неможливість розплющити праве око, незначний біль і почервоніння в ньому. Скарги з'явилися поступово протягом 1 міс, коли спочатку хвора відзначала легкі поколювання в лобній та орбітальній ділянках справа. Об'єктивно: когнітивні функції збережені, гострота та поля зору не порушені, спостерігаються виражений птоз правого ока, легке обмеження повороту правого ока догори, згладженість лобних складок справа; розладів рефлекторно-рухової, чутливої, координаторної функції не виявлено.

Водночас спостерігається обмеження піднімання правої брови, при цьому функція нижньої частини мимічної мускулатури справа повністю збережена.

З огляду на зазначені прояви цього захворювання диференційну діагностику можна проводити з низкою патологій:

- за наявності більшого синдрому: синдром Толоси – Ханта, офтальмоплегічна мігрень; діабетична мононейропатія; неврит зорового нерва; каротидно-кавернозна фістула; орбітальні інфекційні ураження; орбітальний міозит, асоційований із аутоімунним захворюванням; IgG4-залежне захворювання;
- без більшого синдрому: тиреоїдна офтальмопатія; орбітальна лімфома; міастенія гравіс; окулофарингеальна м'язова дистрофія; мітохондріальні хвороби.

Під час діагностики проведено такі обстеження: загальний аналіз крові; печінкові та ниркові проби; рівень С-реактивного білка; тести на функцію щитоподібної залози; визначення рівня антитіл; ревматоїдний фактор; VDRL-RPR; вірусні маркери (HSV, HIV, HBV, HCV); дослідження на боре́ліоз; рентгенографія органів грудної клітки; ЕКГ та ехокардіографія; УЗД щитоподібної залози та черевної порожнини; КТ грудної клітки; МРТ головного мозку, орбіт.

На жаль, інформативність цих досліджень виявилася мінімальною. З огляду на скарги, анамнез і дані обстежень попередніми діагнозами були синдром Толоси – Ханта, офтальмоплегічна мігрень, IgG4-залежне захворювання, тиреоїдна офтальмопатія, лімфома орбіти, окулофарингеальна м'язова дистрофія, мітохондріальні хвороби, орбітальний міозит.

Поступово всі діагнози, крім останнього, були виключені; діагностовано ідіопатичний орбітальний запальний синдром (IOIS) з орбітальним міозитом. Орбітальний міозит – запальний процес із переважним залученням екстраокулярних м'язів. Ця хвороба може мати як типову форму (гостра чи підгостра болюча офтальмоплегія з ознаками запалення орбітальних структур), так і атипову (без болю, прогресуюча, рецидивна, резистентна), при цьому спостерігається збільшення екстраокулярних м'язів із залученням сухожилля.

Згідно з терапевтичним алгоритмом (2003) [4] хворий призначена імуносупресивна терапія (кортикостероїди), яка виявилася ефективною: вже на 5-й день лікування спостерігалася зменшення птозу, а за декілька тижнів відбувся регрес інших симптомів.

Отже, прояви птозу, зовнішньої офтальмоплегії потребують застосування комплексного диференційно-діагностичного підходу; орбітальний міозит є рідкісною і часто незнайомою патологією; своєчасне застосування імуносупресивної терапії надає змогу отримати контроль над симптомами та зменшити залишкові явища.



**Доцент кафедри неврології НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Марія Мирославівна Прокопів** представила доповідь «Досвід лікування хворих на ішемічний інсульт у гострому періоді», зазначивши насамперед, що ішемічний інсульт є не лише локальним церебральним процесом, а й системною патологією серцево-судинної системи з ураженням головного

мозку, порушенням коронарного та периферичного кровообігу, що залежать один від одного; найчастіше він розвивається в людей похилого віку та коморбідних хворих.

До доказових методів лікування цієї патології належить лікування в інсультних центрах: світовий досвід демонструє, що кращі результати лікування таких пацієнтів досягаються за швидкої (ранньої) госпіталізації. До інших методів належать тромболітична терапія, призначення АСК, механічна тромбекстракція і декомпресія. Водночас не менш важливими є попередження і лікування ускладнень, а також реабілітація.

Часто постає таке запитання: чи потрібні при лікуванні ішемічного інсульту нейропротектори? На жаль, на сьогодні жоден з нейропротекторних препаратів не має доведеної ефективності, але концепція нейропротекції має достатнє наукове обґрунтування і потреба в таких препаратах існує (АНА/ASA, 2018).

Крім того, план дій боротьби з інсультом в Європі на 2018-2030 рр. (ESO, SAFE) передбачає перспективні випробування, які проводяться для покращення ефективності лікування ішемічного інсульту (насамперед вони стосуються реперфузії). Дослідження і вдосконалення методу реперфузії є важливими, оскільки тромболітична терапія (ТЛТ) виявляється не завжди ефективною. Також актуальним є питання зменшення реперфузійного ураження, коли надлишок крові надходить до ішемізованого вогнища. Саме тому існує потреба в розробці нової ТЛТ, а також інших стратегій розчинення тромбів.

Водночас план досліджень спрямований на удосконалення нейрохірургічних методів лікування і вивчення дії захисних препаратів, що передбачають нейро- та судинний захист (має вирішальне значення, адже саме судинна мережа визначає величину розповсюдження гострої чи хронічної ішемії, а розвинений колатеральний перебіг може зменшити розмір інфаркту чи, навпаки, збільшити його). Також практика доводить, що існує необхідність у вивченні дії протизапальних препаратів, оскільки хронічне запалення є фактором інсульту.

**Доцент кафедри неврології НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Лариса Василівна Пантелеєнко** виступила з доповіддю «Хвороба малих судин: сучасні уявлення та клінічне значення».

Останнім часом поняття хвороби малих судин (ХМС) усе частіше зустрічається на шпальтах науково-медичної преси та в численних доповідях, адже ХМС – одна з найпоширеніших патологій, що лежить в основі щонайменше трьох неврологічних проблем – мозкового інсульту (≈½ всіх інсультів спричинені ХМС – як ішемічних, так і геморагічних), деменції (складає 45% від усіх причин) і старіння.

ХМС – цереброваскулярний синдром, який складається із клінічних, нейрорадіологічних і патоморфологічних ознак ураження малих судин; до патоморфології цього захворювання належать атеросклероз / гіполіліноз дрібних артерій, відкладення β-амілоїду, ураження ендотелію, астроцитів та олігодендроцитів, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра і порушення лімфатичного дренажу.

Атеросклероз – поширена вікова судинна патологія, що асоціюється зі старінням, діабетом і артеріальною гіпертензією; з морфологічного погляду він характеризується втратою гладком'язових клітин із середньої оболонки судин, відкладенням фіброгіалінового матеріалу, звуженням просвіту та потовщенням судинної стінки. Цей процес спричиняє ішемію та формування дрібних інфарктів або лакун.

Окрім того, мікросудинне русло (як артеріальне, так і венозне) може втрачати внаслідок накопичення β-амілоїду в судинній стінці. Цей стан має назву церебральної амілоїдної ангіопатії. Накопичення β-амілоїду зумовлює поступову дезінтеграцію судинної стінки та її розрив, у результаті чого з'являються асимптомні мікрогеморагії або симптомні лобарні паренхіматозні крововиливні.

Крім вищезазначеного, ХМС спричиняє дисфункцію ендотелію, збільшення об'єму міжтканинної рідини та білка, що порушує тканинний обмін, блокує дозрівання попередників олігодендроцитів, порушуючи в такий спосіб мієлінізацію аксонів. Морфологічно це проявляється

дезінтеграцією білої речовини та розширенням периваскулярних просторів.

На жаль, послідовність цих процесів вивчена недостатньо, тому дослідження патоморфології ХМС тривають.

Варто пам'ятати, що ХМС – клінічно значимий чинник ризику для різноманітних гострих і хронічних неврологічних захворювань. Визначення клінічного значення ХМС у пацієнтів, а також ступеня ризику, який така патологія має щодо розвитку різних неврологічних захворювань, є важливим кроком у їхньому лікуванні. Інтенсивне лікування й оптимізація модифікованих чинників ризику, як-от гіпертонія, куріння, цукровий діабет, зміни способу життя, є найкращим підходом для запобігання вторинним ускладненням ХМС.



**Керівник відділу інформаційного аналізу та міжнародних наукових програм ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), національний експерт у галузі клінічної нейро- та психофармакології, кандидат медичних наук Сергій Георгійович Бурчинський** мав слово з доповіддю «Нейрометаболічна стратегія фармакотерапії афективних розладів:

кому, коли і навіщо?».

Останнім часом проблема афективних розладів посідає одне з перших місць не лише в психіатрії, а й у неврології та навіть у загально-медичній практиці, тому все актуальнішими стають вивчення і використання нових лікувальних стратегій, які знаходяться за межами класичних антидепресантів.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, майже 250 млн людей на планеті страждають на депресію (наведено статистику до пандемії COVID-19; на сьогодні ця цифра набагато збільшилася), однак наразі доступ до ефективного лікування депресії мають <25% хворих. Саме тому проблема виявлення та ранньої патогенетичної терапії депресії є особливо важливою.

Депресія супроводжує дуже багато форм неврологічної патології, при цьому значно обтяжує перебіг основного захворювання, спричиняє надмірне навантаження на лікаря, погіршує соціальний стан пацієнта і збільшує тривалість госпіталізації.

Крім депресії, до афективних розладів належать дистимії. Прикладом дистимії можуть бути сезонний афективний розлад, клімактеричний афективний розлад або афективні розлади за т. зв. синдромом менеджера, а також при різних формах хронічного стресу. Це розлади психіки, які не досягають рівня клінічно вираженої депресії, є нестійкими та мінливими, але можуть істотно впливати на соціальний стан пацієнта і його працездатність, тому обов'язково потребують лікування.

Однак класичні препарати антидепресантів часто не задовольняють ні пацієнтів, ні лікарів. Основні причини – наявність значної кількості побічних ефектів, велика кількість резистентних пацієнтів (до 30%) та значна затримка в часі розвитку клінічних ефектів (2-4 тиж).

Яким має бути ідеальний антидепресант?

За можливості він має відповідати таким критеріям:

- швидкий початок дії;
- хороша переносимість;
- спектр охоплює депресивний і тривожний розлади;
- ефективність при циклотимії;
- ефективність у разі тяжких депресій;
- ефективна профілактика рецидивів;
- безпека застосування;
- відсутність взаємодій ліків.

Незважаючи на загальноприйняту світову думку стосовно того, що трициклічні антидепресанти (ТЦА) мають використовуватися лише в психіатричній практиці в лікуванні тяжких ендегенних депресій, досить часто (особливо в нашій країні) ТЦА застосовують для лікування депресій невротичного рівня, що має багато недоліків (недостатня вибірковість фармакологічної дії, вузькість терапевтичного індексу, розвиток судомного синдрому, несприятливий вплив на когнітивні функції тощо). Все це свідчить про те, що сьогодні ТЦА не можуть вважатися препаратом вибору при лікуванні депресії у неврологічній практиці.

З огляду на значно більшу безпеку порівняно із ТЦА золотим стандартом вважається призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), однак останнім часом збільшується популяція пацієнтів, рефрактерних до СІЗЗС. Окрім того, суттєвою проблемою є небажані ефекти цих препаратів – седація, порушення сексуальної функції, холінолітична дія, диспепсичні розлади, порушення сну.

Саме тому все актуальнішою є необхідність розробки нових антидепресантів; її стратегія має складатися з таких напрямків:

- розширення механізму дії за межі зворотного захоплення моноамінів (що, своєю чергою, зумовить розширення клініко-фармакологічних ефектів);
- збереження селективності впливу на окремі ланки синаптичної передачі (що забезпечить високий рівень безпеки).

Важливим є розуміння принципу дії антидепресантів з позиції моноамінної теорії депресії: антидепресанти зменшують дефіцит моноамінів (перешкоджають руйнуванню і поглинанню моноамінів нервовою тканиною), а також компенсують функцію моноамінів (стимулюють специфічні рецептори, імітують дію моноамінів на ЦНС).

Саме на цю ланку спрямована нейрометаболічна стратегія фармакотерапії афективних розладів, яка вже добре зарекомендувала себе в світі, але недостатньо відома в Україні; вона має впливати на метаболічні процеси, які забезпечують біосинтез біогенних амінів (серотоніну, норадреналіну, дофаміну), що спричинить збільшення фізіологічних концентрацій біогенних амінів у пресинаптичних терміналах нейронів і активацію моноамінергічної нейротрансмісії максимально природним шляхом.



**Завідувачка кафедри неврології і рефлексотерапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Наталя Костянтинівна Свирідова** свою доповідь «Хронічний больовий синдром у попереково-крижовому відділі хребта» розпочала з нагадування алгоритму диференціації форм вертебрального ураження

в неврологічній практиці, що має розпочинатися з визначення вертебрального синдрому, з урахуванням особливостей якого проводиться визначення основного захворювання.

Рефлекторні больові синдроми при ураженні попереково-крижового відділу хребта проявляються вертебральним болем (люмбагія, люмбаго, люмбоішалгія, кокцигодіялія). При корінцевих синдромах (монорадикулопатії) до вертебрального болю приєднується обмеження рухливості хребта, симптоми випадіння чутливості, сухожилкових рефлексів і рухової функції спинномозкового корінця (радикулопатія L5-S1). Полірадикулярні (компресійні) синдроми представлені вертебральним болем, обмеженням рухливості хребта та корінцевим болем.

При діагностиці уражень попереково-крижового відділу хребта слід урахувати такі прогностичні фактори несприятливих наслідків, як вік, стать, інвалідність, попередні епізоди болю в спині та їхню тривалість, наявність болю в ногах, загальний стан здоров'я, характер праці тощо.

Якщо первинний анамнез і фізикальні обстеження пацієнта з болем у попереку не виявляє ніяких ознак небезпечного перебігу захворювання або інших серйозних станів, не слід робити жодних діагностичних кроків. Інтенсивна діагностична оцінка, не виправдана клінічними даними, має бути лише у виняткових випадках, оскільки може зумовити встановлення релевантного, конкретного діагнозу та сприяти фіксації пацієнта на своєму стані, а також хронізацію болю. Водночас за наявності будь-яких соматичних попереджувальних ознак («червоних прапорців») доцільно провести подальші візуалізаційні чи лабораторні дослідження і скерувати хворого до фахівця (залежно від попереднього діагнозу).

Що стосується лікування таких пацієнтів, то слід пам'ятати таке: фармакотерапія хронічного больового синдрому в попереково-крижовому відділі хребта протягом ≥4 тиж потребує проведення оцінки необхідності її продовження. Для цього потрібно провести аналіз:

- побічних ефектів;
- взаємодії з іншими ліками;
- відповідності дозування;
- можливості зниження дози чи переходу на інший препарат;
- використання відповідних нефармакологічних заходів;
- необхідності мультиmodalного лікування.

Останнім часом нерідко з'являються такі запитання: чи припустиме тривале використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) в умовах пандемії COVID-19 і чи не підвищує воно ризик смертності? Однак на сьогодні не знайдено доказів будь-якого впливу НПЗП на смертність, пов'язану з COVID-19. Саме тому особам, яким наразі призначають НПЗП для лікування тривалих станів, можна продовжувати терапію в рамках звичайного догляду

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олександр Соловйов**



**Препарати на основі нуклеотидів УТФ та ЦМФ  
для лікування болю в нижній частині спини:  
огляд рандомізованого клінічного дослідження NUBES**

Біль у нижній частині спини є однією з найчастіших причин звернення по медичну допомогу в усьому світі. Щонайменше 84% загальної популяції хоча б один раз у житті скаржилися на цей стан у дорослому віці. Зважаючи на поширеність, неспецифічність болю в нижній частині спини й можливі наслідки у вигляді зниження мобільності та загальної якості життя, питання менеджменту болю в нижній частині спини є вкрай актуальним. У цій статті подаємо огляд проспективного рандомізованого дослідження, метою якого було вивчення ефективності та переносимості препарату на основі нуклеотидів уридину трифосфату (УТФ) та цитидину монофосфату (ЦМФ) серед пацієнтів, які скаржаться на біль у нижній частині спини.

Біль у нижній частині спини є розповсюдженим станом, що бере початок від розтягнень і мікротравм у м'язах і зв'язках попереку, характеризується болісними відчуттями, м'язовим напруженням і скрутістю в ділянці між реберним краєм і нижньою сідничною складкою та може супроводжуватися болями в ногах. Біль у нижній частині спини частіше асоційований із травмою та раптовими різкими рухами. Найчастіше скарги на біль у попереку виникають протягом третьої декади життя, їхня розповсюдженість зростає до 60-65-річного віку. Важливими чинниками ризику також є психосоціальний статус, особливості організації праці та надмірна вага. За тривалістю біль у нижній частині спини поділяється на гострий (менш ніж 4 тиж), підгострий (4-12 тиж) і хронічний (більш ніж 12 тиж).

Незважаючи на те що нерідко біль у спині завершується самостійно та не потребує активних медичних інтервенцій, ця скарга є однією з провідних причин звернення до лікаря. Біль у нижній частині спини часто обмежує побутову та трудову активність, слугує причиною непрацездатності та являє собою економічний тягар

на рівні як індивіда й родини, так і суспільства, виробництва й держави.

Метою лікування болю в нижній частині спини є контроль болю та збереження функціональної активності. Часто застосовуються такі лікарські препарати, як нестероїдні протизапальні засоби, парацетамол, трамадол, міорелаксанти, антидепресанти. Проте застосування цих речовин може значно підвищувати ризик виникнення серйозних побічних явищ.

За даними проведених раніше досліджень, комбінації нуклеотидів і вітаміну В<sub>3</sub> або вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> та В<sub>12</sub> продемонстрували ефективність у послаблених симптомів і поліпшенні функціональної активності серед пацієнтів, які скаржилися на невралгію, невropатичний біль, остеоартрит і біль у нижній частині спини. У цьому матеріалі представлений огляд дослідження, що порівнює клінічну ефективність і переносимість двох лікувальних засобів (комбінації нуклеотидів уридину трифосфату, цитидину монофосфату та гідроксикобаламіну; тіаміну нітрату, піридоксину монофосфату та ціанокобаламіну) серед пацієнтів із болем у нижній частині спини. Тривалість лікування становила 60 днів.

## Результати

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні NUBES узяли участь 634 пацієнти обох статей віком понад 18 років, які мали клініку середньотяжкого гострого болю нижньої частини спини менш ніж за 3 доби до початку скринінгу. Учасники були випадково розподілені на дві групи: група А (n=317) отримувала капсули з УТФ, ЦМФ і гідроксикобаламіном (УТФ – 1,5 мг, ЦМФ – 2,5 мг, гідроксикобаламін – 1 мг), тоді як група В (n=317) приймала таблетки, що містили вітаміни групи В (тіамін – 100 мг, піридоксин – 100 мг, ціанкобаламін – 5 мг). Для підтримання освіленення досліджувани також уживали плацебо у формі таблеток (група А) чи капсул (група В). Під час візитів виконували антропометрію, вимірювання показників життєдіяльності, лабораторне тестування. Біль у спині та рухову функцію оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (0 – відсутність болю, 100 – максимальна інтенсивність болю), опитувальником Роланда – Морріса (24) запитання про вплив болю в нижній частині спини на повсякденну активність), а також відстанню від пальців до підлоги при нагинанні.

Первинною контрольною точкою було визначення відсотка учасників у кожній групі, котрим побічні ефекти під час лікування. Також досліджувалися зменшення болю та функціональні покращення в ході лікування, оцінені за візуальною аналоговою шкалою, опитувальником Роланда – Морріса та відстанню від пальців до підлоги. Визначалася частка пацієнтів у кожній групі, котрі продемонстрували поліпшення показників на  $\geq 5$  балів і  $\geq 3$  см відповідно.

У ході дослідження учасники обох груп продемонстрували суттєве поліпшення болю в спині протягом зі станом до початку терапії. Під час другого візиту (30-й день) середня різниця у балах за візуально-аналоговою шкалою була вищою серед пацієнтів групи А порівняно з такою в учасників групи В (-4,5; 95%ДІ від -7,2 до -1,8;  $p<0,0001$ ). Поліпшення за опитувальником Роланда – Морріса в  $\geq 5$  балів відзначалося серед 99% учасників. Усі досліджувані показали зменшення відстані від пальців до підлоги при нагинанні на  $\geq 3$  см наприкінці лікування.

За результатами дослідження, 75 (24%) пацієнтів із групи А та 105 (33%) пацієнтів із групи В повідомили про виникнення побічних ефектів. У зв'язку з цим 24 учасники з групи В були виключені з дослідження (в групі А таких учасників не було). Переважна більшість небажаних явищ, які виникли під час дослідження, була з боку шлунково-кишкового тракту.

## Обговорення

Використання комбінації УТФ, ЦМФ і вітаміну В<sub>12</sub> у менеджменті болю є об'єктом багатьох клінічних досліджень з обнадійливими результатами. Зокрема, Goldberg і співавт. описують значне зменшення больових відчуттів і покращення функції суглобів у пацієнтів із компресійною невралгією, асоційованою з дегенеративними ортопедичними змінами хребта та кульшових суглобів на тлі прийому вітаміну В<sub>12</sub> і нуклеотидів [10]. У дослідженні, проведеному Nunes і співавт., внутрішньом'язові ін'єкції цих препаратів протягом 6 днів та їх подальші 30-денний пероральний прийом

сприяли зменшенню болю та покращенню координації рухів серед хворих на алкогольну полінейропатію [11]. Також була показана перевага комбінації нуклеотидів і гідроксикобаламіну над монотерапією вітаміном  $B_{12}$  у полегшенні нейропатичного болю, в тому числі болю в нижній частині спини [12].

Роль піримідинових нуклеотидів цитидину й уридину в полегшенні симптомів захворювань периферичної нервової системи була доведена в доклінічних дослідженнях, заснованих на експериментальному пошкодженні нервів. На тваринних моделях розтрощеної рани було показано, що призначення нуклеотидів прискорювало аксональну та мієлінову регенерацію, відновлення м'язових волокон, а також покращувало швидкість нейрональної передачі [20–22]. У подальших доклінічних дослідженнях було показано також підвищення кількості протеїнових нейрофіламентів, збільшення площі та товщини мієлінового шару аксонів, зростання продукції фосфоліпідів нейрональної клітинної мембрани, як-от фосфатидилхолін і фосфатидилетаноламін [23]. У нещодавньому дослідженні Chavashvyan і співавт. опиюють відновлення моторної та сенсорної функцій після 30 днів застосування нуклеотидів і гідроксиобаміну в шурів із моделюванням розчавленням сидінного нерва [24].

Механізми, що лежать у основі вищезгаданих терапевтичних ефектів уридину та цитидину, беруть свій початок від впливу цих нуклеотидів на пуринові рецептори P2Y<sub>1</sub> і P2Y<sub>2</sub>, котрі, своєю чергою, регулюють нуклеотид-опосередковане збудження нейронів шляхом пригнічення сімейства калієвих каналів Kv7 через підвищення позаклітинних рівнів іонів кальцію. Також піримідинові нуклеотиди підвищують активацію ванілоїдних рецепторів TRPV1 через активацію протеїнкінази C [26].

На українському фармацевтичному ринку є чимало дієтичних добавок, що відрізняються за вмістом нуклеотидів і вітамінів групи В, однак ми не можемо зробити однозначні висновки про їхню ефективність і безпеку у зв'язку з відсутністю відповідних доказових даних. На відміну від них лікарський засіб Нуклео Ц.М.Ф. Форте містить таку ж кількість УТФ, ЦМФ, що використовувалась у вищезгаданому рандомізованому дослідженні NUBES. Препарат Нуклео Ц.М.Ф. Форте має дві форми випуску – капсули для перорального застосування та ліофілізований порошок для приготування ін'єкційного розчину. Рекомендоване дозування Нуклео Ц.М.Ф. Форте для дорослих – 1 капсула 2 р/добу мінімальним курсом 10 діб або у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції 1 р/добу курсом 6-9 днів.

## Висновки

Комбінація нуклеотидів ЦМФ та УТФ довела свою ефективність у терапії болювого синдрому та суттєвих рухових порушень нижньої частини спини, спричинених травматичними, метаболічними, кістково-суглобовими причинами. Дані демонструють, що вклюдно УТФ взаємодіє з рецепторами P2U Швана і активує зміни в цитоскелеті гліальних клітин, запускаючи їх регенерацію та демонструючи антиноцицептивну дію при нейропатичному болю. Терапевтичні ефекти цих сполук, зумовлені пришвидшенням регенеративних процесів і відновленням мієлінізації периферичних нейронів, показали як на експериментальних моделях, так і в ході клінічних досліджень. На відміну від багатьох нуклеотидів, що представлені на ринку України переважно у вигляді дієтичних добавок, Нуклео Ц.М.Ф. Форте є лікарським препаратом, який містить фіксовану комбінацію УТФ та ЦМФ з доведеною ефективністю.

Підготувала Ганна Гаврюшенко



# Мігрень — фактор ризику інсульту: чи це дійсно так?

За матеріалами міжнародної неврологічної конференції «XIII Нейросимпозіум»,  
6-9 вересня, м. Одеса

Значна увага під час заходу була приділена актуальним питанням неврології та новітнім досягненням у цій галузі медицини. Особливо цікавою для учасників конференції виявилася доповідь «Мігрень – фактор ризику інсульту: чи це дійсно так?» завідувача кафедри неврології у лікарні Литовського медичного університету, керівника Каунаського центру інсульту, клінічного невролога, професора Антанаса Вайткуса.



А. Вайткус

На початку виступу спікер поставив аудиторії таке запитання: чи існує реальний ризик розвитку інсульту серед пацієнтів, котрі страждають на мігрень? Так, навколо цієї проблеми й досі точиться жвава дискусія, адже зазначені захворювання мають зовсім різні поширеність, етіологію та патогенез, про що і йтиметься далі.

## Мігрень: епідеміологія та економічні збитки

За даними різних епідеміологічних досліджень, розповсюдженість мігрені складає від 2,6 до 21,7%, у середньому – 12%. Хоча, за даними деяких випробувань, поширеність цього захворювання є значно вищою – від 27,6 до 48,6% (Yen W.Z. et al., 2018). У популяційному дослідженні, під час якого вивчали поширеність і тягар розладів головного болю в Литві, а також їхні наслідки для громадського здоров'я та політики, виявлено, що річна захворюваність на головний біль складає 74,7%, серед якої мігрень становить 18,8% випадків, головний біль напруги – 42,2%, медикаментозний головний біль (головний біль від надмірного вживання ліків) – 3,2% (Rastenytė D. et al., 2017). Фінансовий тягар мігрені, що припадає на суспільство, може бути достатньо значним. Дослідження A. Lubloy (2019), що проводилося з метою оцінки економічних витрат на мігрень у Латвії та Литві, в т. ч. прямих і непрямих, виявило таке: щорічна ціна мігрені для Литви складає ≈220,57 млн євро, тобто 0,52% ВВП Литви. Середня загальна вартість мігрені на людину в Литві дорівнює 721 євро на рік, що становить 30% прямих витрат. Така висока вартість пояснюється тим, що поширеність мігрені є найвищою в найпродуктивніші роки життя.

## Мігрень та інсульт: сучасні дані щодо взаємозв'язку

Сьогодні з'являється все більше повідомлень щодо наявності складного взаємозв'язку між мігренню і судинними захворюваннями. Хоча патофізіологічна основа, в чому й полягає ця кореляція, і досі не є повністю вивченою. Згідно з даними M.J. Lee та співавт. (2016), розповсюдженість інсульту, що трапляється в осіб, які страждають на мігрень, становить від 1,44 до 1,7 на 1 000 000 жителів за рік, хоча серед пацієнтів з дисліпідемією та хворобою Шарко – Марі – Тута ризик появи інсульту є значно вищим і складає 43,2 та 15,7 на 100 000 жителів відповідно (Oropko S. et al., 2019; Theadom A. et al., 2019).

Слід зазначити, що мігрень без аури спостерігається значно частіше з-поміж інших типів мігрені; саме серед таких пацієнтів виявляється і більша частота гострих порушень мозкового кровообігу, про що, зокрема, свідчить метааналіз даних щодо мігрені R. Malik і співавт. (2015), який проводився серед хворих, котрі страждали на мігрень (23 285 випадків і 95 425 контрольних), а також мали ішемічний інсульт (12 389 випадків і 62 004 контрольних). Результати дослідження демонструють значний генетичний зв'язок між мігренню та ішемічним інсультом. Окрім того, мігрень без аури значно частіше збігалася з ішемічним інсультом і його підтипами, ніж мігрень з ауруо. Найбільший збіг спостерігався між мігренню без аури й інсультом великої артерії, а також між мігренню без аури та кардіоемболічним інсультом. Варто зауважити, що існує все більше доказів мігрені як потенційного фактора ризику структурних і функціональних змін у мозку. Так, результати

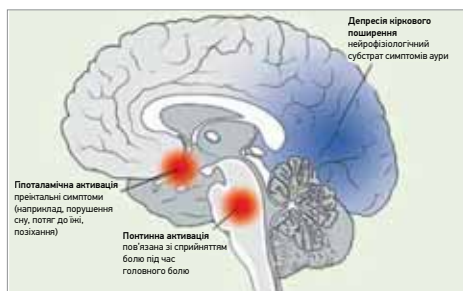


Рис. Функціональні церебральні зміни головного мозку під час нападу мігрені

одного випробування з використанням функціональної магнітно-резонансної томографії продемонстрували, що люди з мігренню можуть мати атипіві нейронні мережі та функції (Ashina S. et al., 2021).

Незважаючи на те, що зв'язок між мігренню та інсультом підтверджують дані багатьох досліджень, більшість проведених випробувань мають недоліки й методологічні обмеження.

## Основні генетичні фактори, анатомічний субстрат і патофізіологія мігрені

При мігрені досить часто прослідковується сімейний анамнез, що свідчить про сильний генетичний компонент патогенезу захворювання. Так, згідно з дослідженням за участю близнюків, мігрень передається спадково в 42% випадків. Окрім того, метааналіз асоціації геному виявив 38 геномних локусів, які впливають на ризик появи мігрені. Варто зазначити, що хворі, які страждають на мігрень, є носіями специфічних і типових для цього захворювання генів. Так, до генетичних біомаркерів моногенних підтипів або синдромів, пов'язаних з мігренню, належать (Ashina M. et al., 2021):

- сімейна геміплегічна мігрень:
  - ✓ тип 1 (ген CACNA1A);
  - ✓ тип 2 (ген ATP1A2A);
  - ✓ тип 3 (ген SCN1A);
- автосомно-домінантна артеріопатія головного мозку з підкорковими інфарктами та лейкоенцефалопатією (ген NOTCH3);
- васкулопатія сітківки із церебральною лейкоенцефалопатією та системними проявами (ген TREX1);
- сімейний синдром подовженої фази сну (ген CSNK1D).

Слід зауважити, що мігрень має анатомічний субстрат з різними патогенетичними механізмами виникнення (біохімічним, рецепторним, морфологічним та радіологічним). Хоча на сьогодні однозначної відповіді на запитання щодо структурних змін у мозку внаслідок нападів мігрені немає, існує низка доказів, які свідчать про те, що мозок у людей з мігренню відрізняється від мозку осіб, котрі не страждають на цю недугу. Зокрема, виявлено, що соматосенсорна кора в пацієнтів зі звичайною мігренню була значно грубішою порівняно зі хворими з епізодичною мігренню чи здоровими людьми. Крім того, у пацієнтів із частими мігренями розвивалися функціональні та структурно-адаптивні зміни кори головного мозку (серед дорослих), а також зменшення білої речовини в дітей з мігренню (Maleki N. et al., 2012).

Наразі за допомогою провокаційних моделей достатньо детально вивчено молекулярні сигнальні шляхи, які лежать в основі патогенезу мігрені. Саме в таких моделях передбачувани молекули-тригери використовувалися для індукування нападів мігрені в людей: CGRP, PACAP, нітрогліцерин, цилостазол (інгібітор PDE3), силденафіл (інгібітор PDE5), левкомакалім.

Під час нападу мігрені наявні специфічні точки активзації стовбурового головного мозку. Візуалізаційні дослідження довели, що преіктальна фаза мігрені була пов'язана з активацією гіпоталамуса, тоді як фаза головного болю асоціювалася з підвищеною активністю мозку. Що стосується фази аури мігрені, то виявлено таке: зміни кровотоку відповідають депресії кіркового поширення (рис.).

## Генетика інсульту: основні фактори

На сьогодні всього ідентифіковано 32 значимих локуси геному, 22 з яких є відносно новими: 2 локуси пов'язані лише з великим артеріальним інсультом (LAS), 1 – тільки з кардіоемболічним. Згідно з дослідженнями, під час проведення яких вивчали зв'язок між локусами інсульту та відповідними судинними ознаками, виявлено, що 5 локусів були пов'язані з артеріальним тиском, 5 – з ішемічною хворобою серця, 2 – з миготливою аритмією, 2 – з венозною тромбоемболією, 2 – з холестерином ліпопротеїдів низької щільності, 1 – зі стенозом сонної артерії, 1 – з гіпертенсивністю білої речовини (Meshia J.F., 2020).

## Мігрень та інсульт: вплив на здоров'я населення

За даними фонду дослідження мігрені, ≈90% людей під час нападу цієї недуги можуть нормально працювати (Leonardi M. et al., 2019). Якщо провести паралель, за інсульту наслідки залишаються на все життя. Віддалені результати частоти мігрені з віком або загальною частоти нападів можуть змінити когнітивні функції, тоді як інсульт впливає на прогресуюче погіршення когнітивної функції.

Варто зазначити, що лікування мігрені не впливає на зниження ризику розвитку інсульту в майбутньому, хоча існує цікава теорія про те, що пацієнти, які в молодому віці мали мігрень з ауруо та в котрих у пізнішому віці стався інсульт, краще відновлювалися порівняно з тими, які не страждали на мігрень. Останнє пояснюється тим, що порушення кровообігу в корі головного мозку під час аури запам'ятовується, отже, сприяє швидшому відновленню реперфузії судини.

На завершення доповідач зазначив, що ризики та фактори появи мігрені й інсульту суттєво відрізняються. Крім того, корекція факторів виникнення інсульту ніколи не дозволить знизити частоту нападів мігрені внаслідок різної природи захворювання. Дослідження геному мігрені демонструє високу коморбідність за інших захворювань (особливо при васкулопатії). Натомість ліки, які використовуються для лікування нападів мігрені, не здатні запобігти інсульту, а в разі правильної неспецифічної профілактики мігрені не зменшуватимуть частоти його виникнення. Отже, можна дійти висновку, що роль мігрені як фактора ризику інсульту є сумнівною.

Підготувала Лілія Нестеровська



## Регулятор метаболічних процесів

# Метакартин

L-carnitine

розчин для ін'єкцій  
розчин оральний



## ДОВЕДЕНИЙ ПОЗИТИВНИЙ ВПЛИВ НА:

- ✓ Показники **когнітивних** функцій у пацієнтів з ДЕП<sup>1</sup>
- ✓ Функціональне відновлення після **інсульту**<sup>2</sup>
- ✓ **Серцеву функцію** у пацієнтів з ІХС та ХСН<sup>3</sup>

# ПЕРЕМИКАЄ НА ЖИТТЯ...



ДЕП Дисциркуляторна енцефалопатія  
ІХС Ішемічна хвороба серця  
ХСН Хронічна серцева недостатність

<sup>1</sup> Тополев И.В., Зуев А.А., Абакуров Ш.А. Коррекция переносимости физической нагрузки и когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией с кардиореспираторным синдромом. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – №2. – С. 47–50. <sup>2</sup> Боярский М.К., Ставская Л.В. и др. Оценка безопасности и эффективности препарата Эпаль (лекарственный) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. // АРМХ. – 2011. – №9. <sup>3</sup> Эффективность и безопасность терапии I. карнитинум при хронической сердечной недостаточности: мета анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований. // Рациональная фармакотерапия. – 2018. – №14(6).

**МЕТАКАТАЛИ (розичні).** Показання. Первинна та вторинна карієозна недостатність. **Протипоказання.** Порушення чутливості до діючих речовин або до інших компонентів лікарського засобу. **Побічні реакції.** Нечасто – головні болі, нудота, блювота, запам'ятовування, порушення функцій печінки, порушення функцій нирок, порушення функцій серця – мідія, одутиння, діарія, біль у животі; нечасто – дисперсія, сухість у роті; невідомо – свербіж, висипання; нечасто – мігрені спазми; невідомо – м'язистий, м'язово-напружений, нечасто – біль у горлі, аномальні відчуття прикусів, реакції імунної системи – підвищення артеріального тиску, дуже рідко – збільшення **МР. Катерис** **підступу.** за рецептом. **Виробник.** Медфарм Імвм Сн. АШ, Туреччина; Ромфарм Імвм Імвм Сн. в Пдк, Лтв. Лтв. МТ225 001 1212010, [www.mtfarm.com](http://www.mtfarm.com) © 2016 Б.Б. ПДК, АШ, Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказом МОЗ України МТ225 001 1212010, [www.mtfarm.com](http://www.mtfarm.com) © 2016 Б.Б. ПДК, АШ, Туреччина.

**МЕТАКАРИНІ (розчин орально).** Показання. Первинна та вторинна каринітова недостатність. **Протипоказання.** Гепатотруність або іншого речовини або до доповнення речовин лікарського засобу. Дітям лікарський засіб можна застосовувати тільки у віковій групі. **Побічні ефекти.** Нечасто – головний біль. Нечасто – алергія, гіпотензія, алергічний гіперезис. Часто – нудота, блювання, діарея, біль у животі; нечасто – диспепсія, диспепсія, сухість у роті, алергічний набіж шкіри; і м'язові спазми; біль у грудях, аномальні відчуття, прискор. Дослідження нечасто – підвищення алергічного тиску, дуже рідко – збільшення **МНВ.** Категорія підлягає без рецепта. **Виробник.** УОРП МЕДИЦИНІ ІПАЧ СН ВЕ ПДІД, АШ, Туреччина. **УОРП МЕДИЦИНІ ІПАЧ СН ВЕ ПДІД, АШ, Туреччина.** ЗАБЕРЕГТИ

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконадзору за тел.: +38 097 693 71 18 / [tarmacnadzor@biolinka.ua](mailto:tarmacnadzor@biolinka.ua)


**WORLD MEDICINE**  
*Pharmaceutical Company*

Tel.: +38 044 495 25 30  
e-mail: [info@wm-marketing.com.ua](mailto:info@wm-marketing.com.ua)  
[www.worldmedicine.ua](http://www.worldmedicine.ua)

**В.О. Холін, К.М. Полетаєва, О.О. Тихоненко, Н.Ю. Бачинська,**  
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

# Аспекти застосування метаболічної терапії у хворих з когнітивними порушеннями при постковідному синдромі

Наявні наукові та клінічні дані щодо дії вірусу SARS-CoV-2 на центральну нервову систему (ЦНС) ставлять безліч запитань перед науковцями і клініцистами з огляду на його беззаперечний негативний вплив на ЦНС як у гострому, так і в постреконвалесцентному періоді. Як і б терміни не застосовувалися до наявних неврологічних порушень, що можуть з'являтися в людей, котрі перехворіли на коронавірусну хворобу (тривалий COVID або постковідний синдром), ці порушення спричиняють занепокоєння лікарів, пацієнтів і значно впливають як на загальний стан здоров'я, працездатність, так і на якість життя людей.



В.О. Холін

Спостереження щодо появи неврологічних і нейропсихічних порушень, що тривали впродовж 6 міс, на жаль, демонструють підвищені ризики для розвитку неврологічних захворювань. Так, у роботі, опублікованій в *Lancet Psychiatry* (2021) [1], при оцінці  $\approx 240\,000$  пацієнтів, які мали коронавірусну хворобу, спостерігалися підвищені ризики таких станів, як когнітивні порушення (деменції), ішемічний інсульт, захворювання периферичної нервової системи, порушення емоційної сфери (тривога, депресія). Навіть у контрольованих пацієнтів із порівняно легким перебігом зберігалися подібні ризики, а у пацієнтів, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії, та тих, що мали гостру енцефалопатію, були ще більшими. І якщо в пацієнтів із гострою коронавірусною енцефалопатією постковідні неврологічні ускладнення мають очевидне підґрунтя, то відповіді на запитання, чому вони виникають у разі легкого перебігу COVID-19, особливо в молодих осіб без супутніх захворювань, було неабияк непросто.

Що стосується репрезентативності неврологічних порушень у постковідних хворих, то за допомогою низки ранніх досліджень продемонстровано, що  $\approx 56\%$  постковідних пацієнтів мають хоча б один неврологічний симптом. Окрім того, більшість хворих відзначають виражену астенію (втому) та порушення когнітивних функцій, які в більшості випадків і формують неврологічні прояви постковідного синдрому [2].

Імовірними патофізіологічними механізмами дії вірусу SARS-CoV-2 на ЦНС є:

- прямий вірусний вплив на ЦНС;
- системне запалення;
- цереброваскулярні зміни;
- дисфункція периферичних органів.

Крім того, вірус може чинити опосередкований вплив на нервову систему через особливості імунної відповіді організму, метаболічні порушення, цитокіновий шторм, оксидативний стрес.

Серед найчастіших клінічних проявів постковідного синдрому неврологи мають справу з:

- труднощами щодо концентрації уваги;
- мозковим туманом;
- зниженням когнітивних здібностей;
- порушенням сну;
- головними болями;
- запамороченнями;
- депресією і занепокоєнням;
- посттравматичним стресовим розладом (ПТСР);
- тривалою м'язовою слабкістю і міопатією;
- хронічною втомою.

Постковідні порушення з боку ЦНС впливають на загальний стан людей, зменшують їхню функціональну та професійну активність, значно погіршують якість життя загалом, а також потребують відповідної медичної допомоги. Наразі лікарі не мають золотого стандарту лікування постковідного синдрому, тому повинні зважати на лікування аналогічних симптомів і відомий патогенез.

Одним із досить розповсюджених проявів постковідного синдрому є синдром астенії, що має як центральний

(нейропсихологічний), так і периферичний компонент – м'язову слабкість та швидко втомлюваність. Когнітивні симптоми при постковідному синдромі за своїми проявами, з одного боку, нагадують такі, що проявляються в хворих на хронічні порушення мозкового кровообігу, з іншого боку, можуть збігатися з такими, які мають пацієнти з нейродегенеративною патологією ЦНС. Об'єднувальним фактором патогенезу усіх зазначених патологічних станів може бути порушення як системного, так і клітинного метаболізму, що, в свою чергу, мотивує лікарів і науковців застосовувати низку відомих метаболічних препаратів.

Враховуючи накопичений досвід застосування в лікуванні астеничного синдрому саме молекул L-карнітину і мельдонію, цілком доцільним є використання їх з метою корекції зазначених ускладнень.

## L-карнітин

У систематичному огляді та метааналізі рандомізованих контрольованих досліджень [3] був оцінений вплив L-карнітину на показники запалення й окисного стресу фактори, що можуть бути залучені до реалізації постковідного синдрому. За результатами дослідження, застосування L-карнітину зумовило значне зниження рівнів С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та малонового діальдегіду (МДА); водночас також на цьому фоні спостерігалось значне збільшення рівня супероксиддисмутази (СОД) – основного ферменту антиоксидантного захисту. Однак разом із тим не було відзначено суттєвого впливу L-карнітину на глутатіонпероксидазу (GPx) і загальну антиоксидантну здатність. F. Haghighatdoost, M. Jabbari та M. Nariri (2019) у ході свого метааналізу [4] також продемонстрували, що L-карнітин знижує рівні медіаторів запалення (СРБ, TNF- $\alpha$ , ІЛ-6), особливо в дослідженнях, які тривали понад 12 тиж.

Такі результати мають певний сенс у контексті наявних 6-місячних збільшень ризиків щодо розвитку ішемічного інсульту після перенесеної коронавірусної хвороби [1]. Отже, з огляду на дані метааналізи L-карнітин може бути корисним щодо корекції метаболічних розладів у людей, котрі мають найпоширеніші фактори ризику розвитку гострих судинних катастроф на тлі постковідного синдрому.

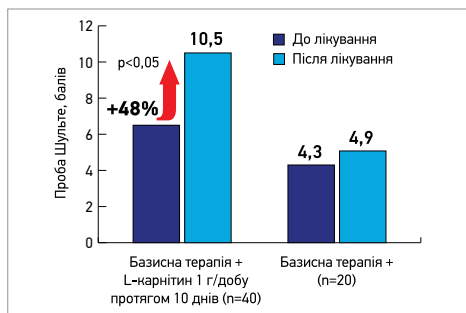
Припускають, що дефіцит карнітину має певну роль у ризику розвитку депресії, що свідчить про порушення регуляції транспорту жирних кислот через внутрішню мембрану мітохондрій. Такий ефект карнітину може бути застосований у людей з постковідним синдромом, в яких спостерігаються порушення емоційної сфери.

Існують дані про нейропротекторні ефекти L-карнітину при ураженнях центральної та периферичної нервової системи у дорослих [12, 13], його позитивні ефекти при дозріванні нервової системи та при її старінні, а також при розвитку вікзалежної нейродегенеративної патології.

З одного боку, цей факт потенційно може бути використаний як предиктор розвитку (ранній маркер) формування нейрокогнітивного захворювання, з іншого боку, як питання до можливого використання молекули в комплексній



терапії. Додавання ацетил-L-карнітину до стандартної терапії інгібіторами ацетилюксичлестери збільшувало клінічну ефективність останніх із 38 до 50%, що має значення в підвищенні ефективності терапії захворювання [32]. Клінічні дослідження дії L-карнітину у пацієнтів із хронічною недостатністю мозкового кровообігу продемонстрували значні позитивні ефекти молекули у покращенні рівня уваги та загального когнітивного процесингу, яке визначалося за ефективністю виконання проби Шульге. Так, 1 г L-карнітину на добу внутрішньовенно (в/в) протягом 10 днів покращував цей показник на 48% (рис. 1).



**Рис. 1. Динаміка показника уваги при виконанні проби Шульте на тлі використання L-карнітину в пацієнтів із хронічними порушеннями мозкового кровоотоку та кардіocereбральним синдромом**

Водночас у цьому дослідженні продемонстровано прокогнітивний ефект молекули щодо відтермінованого згадування слів у тесті Mini-Cog.

Окрім того, L-карнітин (разом із впливом на когнітивну сферу) зумовлював збільшення фізичної витривалості хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ), що відобразалося покращенням на 74% витривалості фізичного навантаження в хворих на ДЕ за пробією із 6-хвилинною ходьбою [33] (рис. 2).

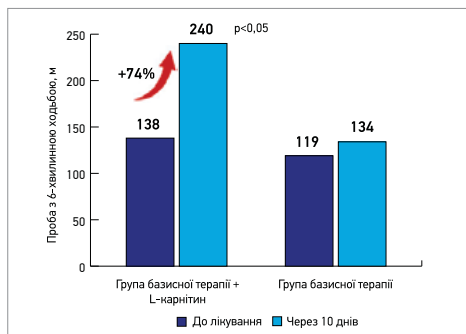


Рис. 2. Вплив L-карнітину на переносимість фізичного навантаження у хворих з ДЕ

Цікаві дані були отримано щодо ефектів L-карнітину на ліпідний і глікемічний профіль у дорослих із кардіоваскулярними факторами ризику. Так, у систематичному огляді та метааналізі була продемонстрована здатність L-карнітину знижувати рівень тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності, особливо в осіб із вираженими метаболічними розладами [6, 7]. Застосування L-карнітину з метою вторинного попередження кардіоваскулярних захворювань асоціювалося зі зниженням смертності від усіх причин на 27%, зменшенням частоти вентрикулярних аритмій на 65%, ангінозних симптомів у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда на 40% [8].

З огляду на вищезазначені клінічні та фармакодинамічні ефекти L-карнітин доцільно впроваджувати до щоденних схем лікування постковідних когнітивних порушень у неврологічній практиці. На вітчизняному фармацевтичному ринку L-карнітин представлений препаратом Метакарнітин виробництва компанії World Medicine, що випускається у вигляді орального розчину та розчину для ін'єкцій.

## Мельдоній

Ще один препарат, який має здатність впливати на загальний метаболізм, – 3-(2,2,2-триметилглідразиній) пропіонату дигідрат. Мельдоній є попередником карнітину, структурним аналогом гамма-бутиробетаїну (ГББ), в якого

один атом вуглецю заміщений на атом азоту. Мельдоній зворотню інгібує гамма-бутиробетангідроксилазу, що спричиняє зниження синтезу карнітину, що, в свою чергу, перешкоджає транспортуванню довголанцюгових жирних кислот крізь мембрани клітин, накопиченню в клітинах активованих форм недоокислених жирних кислот і таким чином запобігає ушкодженню клітинних мембран. При зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії загрожується бета-оксидация жирних кислот, оптимізується споживання кисню в клітинах, стимулюється окислення глюкози, відновлюється транспортування АТФ (аденозинтрифосфату) від місць його біосинтезу (мітохондрії) до місць споживання (цитозоль). Збільшення концентрації попередника карнітину (ГББ), активзації NO-синтетики зумовлює зменшення периферичного опору судин, а також покращення реологічних властивостей крові. Вищезазначені властивості препарату сприяли його широкому застосуванню в кардіології, терапії, неврології, а використання в сучасних клінічних умовах чинить сприятливий вплив у лікуванні постковідних неврологічних порушень. У наукових дослідженнях встановлено, що мельдоній чинить антигіпоксантну та антиоксидантну дію, а також оптимізує перерозподіл об'єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків та підвищує виживання нейронів в умовах гіпоксії. Мельдонію також притаманні певний стимулюючий (підвищення рухової активності і фізичної витривалості) та прокогнітивний ефекти. Завдяки таким ефектам мельдоній є засобом, що використовується в комплексній терапії гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу (ішемійний інсульт, хронічна недостатність мозкового кровообігу).

Мелдоній нормалізує тиск і опірність капілярів та артерій головного мозку, відновлює їхню реактивність; результати перевірки його терапевтичної активності свідчать про дозозалежну позитивну дію на фізичну витривалість та відновлення функціональної незалежності в період одужання після низки неврологічних захворювань. Важливо, що мелдоній покращує реконвалесцентну якість життя (здіблого за рахунок оновлення фізичної функції організму), крім того, усуває психологічні порушення, поліпшує загальний неврологічний стан пацієнтів (зменшення ушкодження нервів головного мозку та патології рефлексів, регресія парезів, покращення координації рухів і вегетативних функцій). У разі зниженої працездатності, фізичного та психоемоційного перенапруження, в період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови й енцефаліту його доза становить 500 мг (5 мл) на добу; максимальна добова доза складає 1000 мг. Тривалість курсу лікування – 4-6 тиж (можна повторити 2-3 р/рік).

Мельдоній має позитивний терапевтичний вплив на когнітивні функції, що виражається в збільшенні темпу психічної діяльності, поліпшенні короткочасної та оперативної пам'яті, підвищенні стійкості психічних процесів і слідів пам'яті до інтерферувальних впливів, поліпшенні когнітивних викликаних потенціалів P300. Когнітивні викликані потенціали P300 – нейрофізіологічний метод оцінки когнітивних функцій, що дозволяє оцінити загальну швидкість обробки інформації, особливості уваги, короткочасної пам'яті та досить часто є методом оцінки ефективності нейротропної терапії.

Наразі накопичено досить значний клінічний досвід застосування цієї молекули у лікуванні постковідного синдрому. Підґрунтям для цього є накопичений досвід використання в пацієнтів з гострими та хронічними судинними когнітивними порушеннями, при яких спостерігається аналогічний патерн порушень.

Так, у дослідженні М.Ю. Максимова та співавторів (2019) [34, 35] з використанням мелдонію у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом продемонстровано, що через 11 днів терапії (1000 мг в/в 1 р/день упродовж 21 дня та згодом 500 мг перорально 2 р/день упродовж подальших 8 тиж) у хворих спостерігалось достовірне покращення при виконанні завдань на запам'ятовування 10 слів – на 16% (рис. 3), а час виконання серійного рахунку – на 61% (рис. 4). Покращення було відзначено в домені оперативної пам'яті на 22% на 60-ту добу. Однак, можливо, релевантнішим для оцінки впливу метаболічної терапії мелдонієм на когнітивні функції є досвід з використанням молекули при хронічних станах. У цьому контексті є досить цікавими результати багатоцентрового дослідження МАГНІТ (можливості мідрнату в корекції когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією літнього віку) [36].

Продовження на стор. 18.

## БУДУВАННЯ... ЯК ВИЖИВАННЯ...

# РОНОЦИТ

Розчин для ін'єкцій



... досягнувши головного мозку,  
ЦИТИКОЛІН вбудовується  
у клітинні,  
цитоплазматичні  
та мітохондріальні  
мембрани,  
беручи участь у ПОБУДОВІ  
фракції фосфоліпідів  
мембран нейронів! ...



- **Інсульт**, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу<sup>1</sup>
- **Черепно-мозкова травма** та її неврологічні ускладнення<sup>1</sup>
- **Когнітивні порушення**<sup>1</sup>

### Інструкція

[illegible]
**WORLD MEDICINE**  
 Pharmaceutical Company

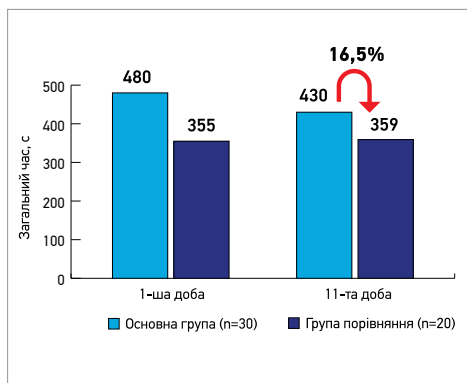
Tel.: +38 044 495 25 30  
e-mail: [info@wm-marketing.com.ua](mailto:info@wm-marketing.com.ua)

[www.worldmedicine.us](http://www.worldmedicine.us)

**В.О. Холін, К.М. Полетаєва, О.О. Тихоненко, Н.Ю. Бачинська,**  
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

## Аспекти застосування метаболічної терапії у хворих з когнітивними порушеннями при постковідному синдромі

Продовження. Початок на стор. 16.



**Рис. 3. Достовірне покращення виконання завдань на запам'ятовування в пацієнтів з інсультом на тлі терапії мельдонієм (Максимов М.Ю. та співавт., 2019)**

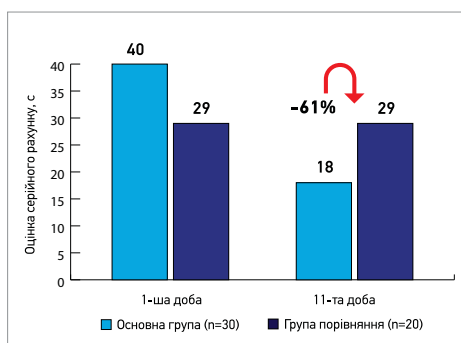


Рис. 4. Достовірне покращення оцінки серійного рахунку в пацієнтів з інсультом на тлі терапії мельдонієм (Максимов М.Ю. та співавт., 2019)

У дослідженні був оцінений вплив мельдонію на когнітивні функції пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією, що і формує клінічну картину судинних когнітивних порушень, яка нагадує ті, що спостерігаються при постковидному синдромі. У випробуванні брали участь 2 основні групи активного лікування та група контролю. Перша група приймала препарат безперервно впродовж 1 року, друга – курсами по 3 міс (із 3-місячними перервами) в дозі 500 мг/добу.

Ефективність лікування відстежувалася на 4, 12, 26, 52-му тижні дослідження, коли всі учасники проходили нейропсихологічне тестування (з оцінкою пам'яті, уваги, концентрації, розумової працездатності та психомоторної функції). Слід зазначити, що в учасників до початку лікування були детектовані недостатність активної уваги, підвищення виснаження психічних функцій при виконанні проб на розумову працездатність і знижена мовна активність. Загалом результати продемонстрували, що мельдоній достовірно покращує увагу пацієнтів, швидкість виконання поставлених завдань у хворих з артеріальною гіпертензією літнього віку; ефективність безперервної 52-тижневої терапії була вищою за інтервальний тип лікування когнітивних порушень у цієї групи пацієнтів.

Використання мельдонію може бути доречним у комплексній терапії когнітивних порушень при постковідному синдромі з огляду на його позитивний вплив на загальний метаболізм, когнітивні функції, а також симптоми астенії.

У контексті лікування та реабілітації хворих з постковідним синдромом і наявними когнітивними порушеннями у відділі вікової фізіології та патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» проводиться відкрите клінічне спостереження щодо використання Рипронату (мельдоній), Метакартину (L-карнітин), Карметадину (триметазидин) виробництва World Medicine як метаболічної терапії постковідного синдрому та додаткового компонента лікування

когнітивних порушень й астеничних проявів. Як основна терапія когнітивних порушень проводиться лікування препаратами, що мають доведені прокогнітивні ефекти та використовуються як стандарт при лікуванні когнітивних порушень. Хоча спостереження має відкритий характер, клінічне враження від застосування Рипронату та Метакартину на тлі основного лікування дозволяє швидше отримувати позитивну клінічну динаміку щодо редукції постковідних когнітивних порушень; спостерігаються покращення уваги, розумової працездатності та настрою, а також збільшення загальної рухової активності пацієнтів. З огляду на наявність у пацієнтів, котрі перенесли коронавірусну хворобу, серцево-судинних захворювань, порушень мікроциркуляції та опосередкованих ними можливих ушкоджень міокарда як препарат вибору можна застосовувати Карметадин (триметазидин), що має низку доведених позитивних впливів на загальний стан серцево-судинної системи.

## Клінічний випадок

Пацієнт Т. (чоловік віком 45 років) звернувся щодо значного погіршення когнітивних функцій після перенесеної коронавірусної інфекції (у легкій формі) 1 міс тому. Зниження уваги, можливість концентрації та оперативної пам'яті погіршилися останнім часом настільки, що стали заважати виконувати професійну роботу (працює керівником у банку). Хворий зазначає, що почав забувати необхідні слова, спостерігаються труднощі під час роботи з документами, порушилася увага при керуванні автомобілем. Водночас пацієнт мав скарги на фізичну та психічну швидку втомлюваність. Фактори ризику: маса тіла – 150 кг, зріст – 170 см, слабо контрольована артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози, підвищений рівень холестерину та куріння (20 цигарок на день); в анамнезі – періодичне надмірне вживання алкоголю.

Пацієнту проведені нейропсихологічні дослідження, нейровізуалізаційні дослідження мозку, УЗД судин голови та шиї, біохімічні дослідження крові. В нейропсихологічному профілі визначалися значні порушення функції уваги й епізодичної пам'яті, порушення в домені виконавчих функцій. Порушення когнітивних функцій відповідали синдрому помірних когнітивних порушень (Мока-тест 25 балів). При нейровізуалізації відзначено наявність порушень білої речовини мозку (Фазекіс 1-2), початкові явища нейродегенеративного процесу мозку. При УЗД спостерігалися потовщення комплексу інтимедіа, а також атеросклеротичні бляшки, що наразі значно не впливають на системну гемодинаміку. Під час біохімічного дослідження крові виявлено явища порушення ендотеліальної функції, прозапальне підвищення біомаркерів системного запалення, дефіцит концентрації вітаміну D<sub>3</sub> в плазмі крові.

**Діагноз:** синдром помірних когнітивних порушень, постковідний синдром, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози, ожиріння 3 ст.

**Лікування:** Риноцит (цитиколін) 1000 мг в/в крапельно № 10 з подальшим прийомом перорального цитиколіну 1000 мг/добу (20 днів), Рипронат (мельдоній) 500 мг 2 р/добу 30 днів, Метакартин (левокарнітин) 2/10 мл перорально 14 днів, кверцитин по 2 капсули 3 р/день 30 днів; дієта, контроль рівня цукру й артеріального тиску (підбрано адекватну фармакотерапію).

**Спостереження:** через 10 днів у пацієнта значно зменшилися прояви втоми, а до 20-го дня лікування значно збільшився рівень уваги та її концентрація; на 30-й день відзначено значне покращення епізодичної пам'яті та загальне когнітивне функціонування: загальний бал Мокатесту становив 28 пунктів. Наприкінці 1-го місяця лікування пацієнт мав можливість виконувати професійні обов'язки, схилю до 7 кг, регулярно має фізичні навантаження. Відзначається значне покращення як загального, так і когнітивного стану на тлі отриманого лікування, дієти, фізичної активності.

Список літератури знаходиться в редакції.

[illegible]





А.І. Витриховський, д.м.н., доцент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти ВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», заслужений лікар України, лікар-кардіолог вищої атестаційної категорії, Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру

# Серцево-судинні ускладнення коронавірусної хвороби: на що необхідно звернути увагу сімейному лікарю?

Зазвичай медичними термінами користуються лише лікарі та медичний персонал, але такі нові поняття, як коронавірус (SARS-CoV-2) й коронавірусна хвороба (COVID-19), відомі не лише представникам сфери охорони здоров'я, а й дітям, підліткам і дорослим (навіть дуже далеким від медицини). В переважній більшості випадків термін COVID-19 асоціюється з ураженням легень та розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому. Незважаючи на це, перебіг COVID-19 часто ускладнюється залученням серцево-судинної системи (ССС) до патологічного процесу.

На початку пандемії цей факт констатували китайські лікарі, згодом його визначали спеціалісти інших країн. Протягом цього року опубліковано значну кількість рандомізованих клінічних досліджень (РКД), систематичних оглядів і метааналізів, за допомогою яких розкрито вплив COVID-19 на кардіоваскулярну систему як під час гострої фази, так і за тривалого перебігу захворювання (т. зв. постковідного синдрому). В цьому огляді пропонуємо читачам ознайомитися із ключовими положеннями зазначених документів, які допоможуть сімейним лікарям, кардіологам і терапевтам визначитися з тактикою ведення хворих на COVID-19.

## Гостра COVID-19: вплив на серцево-судинну систему

Відомо, що SARS-CoV-2 насамперед атакує дихальну систему, але водночас здатен спровокувати ураження ССС завдяки прямому й опосередкованому механізмам (рис. 1).

тому у хворих на COVID-19 часто діагностують міокардит, гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда (ІМ), різноманітні порушення серцевого ритму, раптову зупинку серця, венозну тромбоемболію, серцеву недостатність (СН). COVID-19-асоційоване ураження ССС супроводжується підвищенням рівня високочутливого серцевого тропоніну І, МВ-фракції креатинкінази, С-реактивного білка (СРБ), N-термінального прогормона натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) та відповідними змінами на електрокардіограмі (ЕКГ), під час проведення ехокардіографії (ЕхоКГ), магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Кардіоваскулярні ускладнення на тлі COVID-19 описані як у молодих пацієнтів, котрі не мали раніше жодних скарг на серцеві хвороби чи діагностованого серцево-судинного захворювання (ССЗ), так і в літніх осіб з великою кількістю різноманітної супутньої патології. Наразі переконливо доведено, що

наявність існуючого ССЗ значно підвищує імовірність несприятливого перебігу COVID-19 (сумарне відношення шансів (ВШ) 1,41; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,32-1,51), незважаючи на вік, стать, тип захворювання, географічний регіон і наслідки захворювання (Xu J. et al., 2021). Супутня СН також визнана предиктором госпіталізації, тяжкого перебігу та смерті від COVID-19 (Yonas E. et al., 2021).

Лікарям первинної ланки необхідно пам'ятати, що в осіб з наявною патологією ССС (сукупний відносний ризик (ВР) 3,2; 95% ДІ 2,3-4,5), гіпертензією (ВР 2,6; 95% ДІ 2,0-3,4), цереброваскулярними захворюваннями (ВР 2,7; 95% ДІ 1,7-4,1) та ураженням нирок (ВР 2,5; 95% ДІ 1,8-3,4) слід очікувати на тяжкий перебіг COVID-19 (Fernández Villalobos N.V. et al., 2021). При госпіталізації до відділення реанімації несприятливий прогноз мають особи похилого віку (стандартизована середня різниця 0,65; 95% ДІ 0,53-0,77),



А.І. Витриховський

курці (ВШ 1,40; 95% ДІ 1,03-1,90), хворі на цукровий діабет (ВШ 1,41; 95% ДІ 1,22-1,63), пацієнти із супутньою патологією органів дихання (ВШ 1,75; 95% ДІ 1,33-2,31), нирок (ВШ 2,39; 95% ДІ 1,68-3,40), неопластичними захворюваннями (ВШ 1,81; 95% ДІ 1,30-2,52): ризик летального випадку в них є надзвичайно високим (Taylor E. et al., 2021). Результати метааналізу також красномовно свідчать, що ймовірність смерті від COVID-19 значно зростає в осіб, котрі страждають на ССЗ (ВШ 1,91; 95% ДІ 1,52-2,38) та гіпертензію (ВШ 1,54; 95% ДІ 1,29-1,85) (Taylor E. et al., 2021).

Уже немає сумнівів, що наявність ССЗ, гіпертензії, ожиріння, хронічного обструктивного захворювання легень, цукрового діабету, гострого ушкодження нирок, підвищення рівня D-димеру асоціюються з високим ризиком смерті в госпіталізованих хворих на COVID-19 (Dessie Z.G. et al., 2021). На думку C. Shi та співавт. (2021), необхідно прогнозувати перебіг COVID-19 з урахуванням таких предикторів летального випадку, як похилий вік, чоловіча стать, активне куріння, супутні захворювання нирок, дихальних шляхів і особливо ССЗ.

Детальніший аналіз впливу окремої існуючої кардіальної нозології на стан пацієнтів з COVID-19 провели A. Hessami та співавт. (2021). Після аналізування даних 56 досліджень вони встановили, що ризик смерті під час COVID-19 є надзвичайно високим у хворих на СН (ВШ 6,72; 95% ДІ 3,34-13,52), ішемічну хворобу серця (ВШ 3,78; 95% ДІ 2,42-5,90), дещо нижчим в осіб із гіпертензією (ВШ 2,60; 95% ДІ 2,11-3,19), аритмією (ВШ 2,75; 95% ДІ 1,43-5,25) та іншими ССЗ (ВШ 2,61; 95% ДІ 1,89-3,62). Найнесприятливіший прогноз притаманний пацієнтам з гострим ураженням міокарда: ймовірність летального випадку зростає майже в 13 разів (ВШ 13,29; 95% ДІ 7,35-24,03) (Hessami A. et al., 2021). Аритмія (ВШ 7,03; 95% ДІ 2,79-17,69), ішемічна хвороба серця (ВШ 2,61; 95% ДІ 1,09-6,26), ССЗ (ВШ 3,11; 95% ДІ 1,59-6,09) та артеріальна гіпертензія (ВШ 1,95; 95% ДІ 1,41-2,68) визнані факторами, що визначають високу ймовірність госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (Hessami A. et al., 2021).

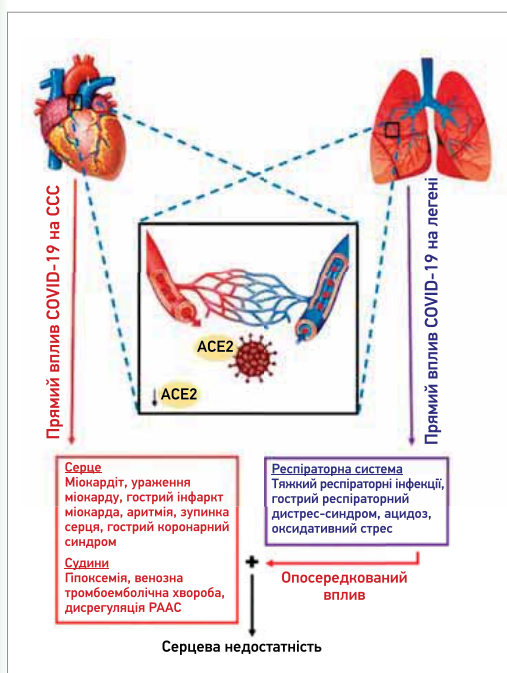


Рис. 1. Механізми впливу SARS-CoV-2 на ССС (за Adu-Amankwaah J. et al., 2021)

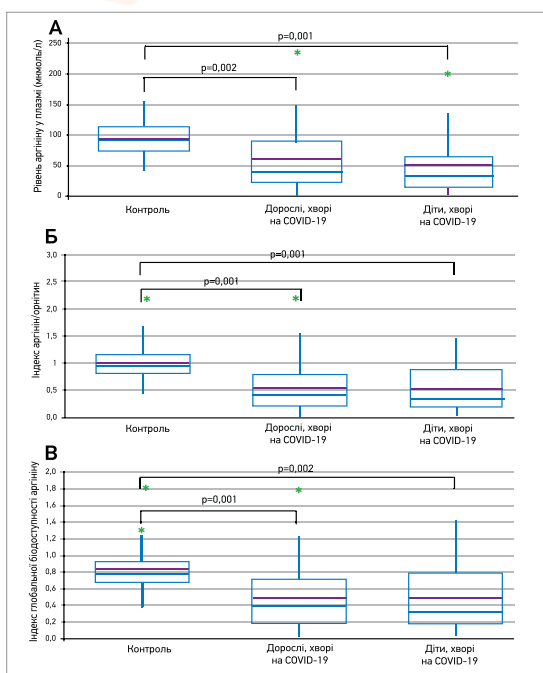


Рис. 2. Біодоступність аргініну у хворих на COVID-19 порівняно зі здоровими добровольцями: біодоступність аргініну в плазмі (а); індекс аргініну/орнітину (б); індекс глобальної біодоступності аргініну (в) (за Rees C. et al., 2021)

Примітка: РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система.







# Серцево-судинні ускладнення коронавірусної хвороби: на що необхідно звернути увагу сімейному лікарю?

Продовження. Початок на стор. 20.

порушення регуляції судинного тонуусу й артеріального тиску, зменшення фільтраційної функції нирок, скорочувальної активності серця, метаболічного забезпечення мозку. Порушення регуляції таких протилежних процесів, як вазодилатація і вазоконстрикція, синтез та інгібування факторів проліферації, фібринолізу й агрегації тромбоцитів, дисбаланс у виробленні про- та протизапальних цитокінів позначається на стані всіх органів і систем (Kaue A. et al., 2021). Вагому роль у цих патологічних процесах має зниження синтезу оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах, який бере участь у регуляції коронарного кровотоку, розширюючи чи звужуючи просвіт судин відповідно до фізіологічної потреби. SARS-CoV-2-індуковане ушкодження ендотелію асоціюється з появою ендотеліальної дисфункції у вигляді вазоконстрикції, активації згортання крові та цитокінового шторму.

## Нормалізація функцій ендотелію для швидкого одужання від COVID-19

Можливість прискорення одужання від COVID-19 досліджується в багатьох РКД; значну увагу приділяють стабілізації та відновленню функцій ендотелію. В деяких роботах відзначена доцільність використання інгібіторів ренін-ангіотензину та статинів як препаратів, що зменшують прояви ендотеліальної дисфункції завдяки нівелюванню запалення, відновленню ендотеліоцитів і попередженню тромбоутворення.

Крім цих ліків, великі надії пов'язують з умовно незамінною амінокислотою L-аргініном. Відомо, що аргінін є попередником синтезу білків, NO, сечовини, поліамінів, проліну, глутамату, креатину й аргатину (Di Renzo L. et al., 2021). Навіть ще до появи пандемії COVID-19 учені довели, що аргінін посилює імунітет завдяки стимулювальному впливу на лімфоцити, макрофаги та дендритні клітини. Покращення кровообігу на рівні мікросудинного русла при застосуванні аргініну пояснюють наявністю в молекулі цієї амінокислоти 4 атомів азоту, а також синтезом достатньої кількості NO – відомого сильнодіючого судинорозширювального засобу. Додаткові антиоксидантні, протибактеріальні й антивірусні можливості NO разом з його дезінтоксикаційними властивостями (Wu G. et al., 2021) вплинули на те, що L-аргінін є одним з потенційних засобів для корекції серцево-судинних ускладнень в осіб з COVID-19.

Згідно з даними проспективного обсерваційного дослідження,

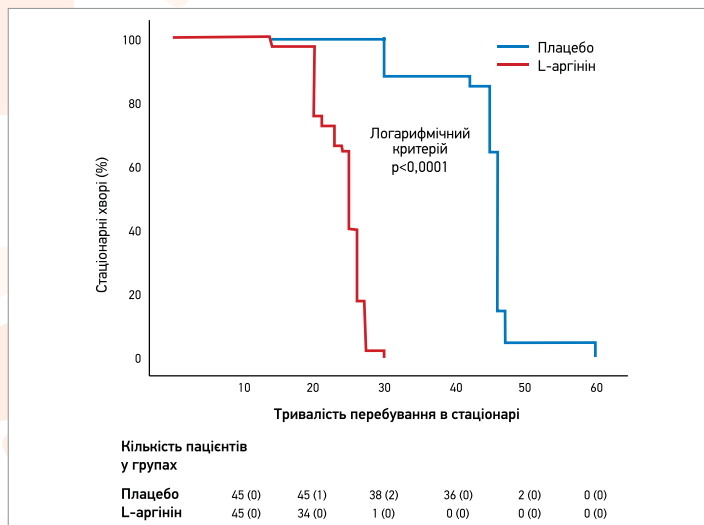


Рис. 3. Вплив L-аргініну на тривалість стаціонарного лікування хворих на COVID-19 (за Fiorentino G. et al., 2021)

біодоступність аргініну у хворих на COVID-19, котрі перебували на стаціонарному лікуванні з тяжким перебігом хвороби, значно знижена (Rees C. et al., 2021). Уміст аргініну, значення індексу аргініну/орнітину і глобальний індекс біодоступності аргініну в дорослих (n=32), дітей (n=20) були достовірно нижчими, ніж у здорових волонтерів (n=28) (рис. 2).

Зафіксоване зниження індексу аргініну/орнітину свідчило про підвищення активності аргінази – ферменту, що каталізує розщеплення аргініну. Отримані дані вчені пояснили значною імунною дисрегуляцією та ендотеліальною дисфункцією в хворих на COVID-19, а також припустили, що виснаження внутрішніх запасів аргініну при COVID-19 може сприяти ендотеліальній дисфункції, дисрегуляції Т-клітин і коагулопатії (Rees C. et al., 2021).

Усі вищевикладені дані щодо властивостей L-аргініну стали підставою для проведення подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, в якому госпіталізованим хворим з тяжким перебігом COVID-19 (n=90) додатково призначали пероральний L-аргінін (1,66 г 2 р/добу) чи плацебо (Fiorentino G. et al., 2021). Як первинну кінцеву точку обрали зниження необхідності в респіраторній підтримці через 10 та 20 днів після лікування; вторинну кінцеву точку склали тривалість перебування в стаціонарі, час до нормалізації кількості лімфоцитів і час отримання негативного результату полімеразної ланцюгової реакції щодо наявності SARS-CoV-2 в мазках з носоглотки.

На 10-ту добу лікування лікарі відзначили зниження активності

респіраторної підтримки в 71,1% пацієнтів із групи L-аргініну та в 44,4% хворих із групи плацебо (p<0,01). На 20-ту добу лікування зазначена достовірна міжгрупова різниця нівелювалася. Середня тривалість перебування в стаціонарі стрімко знизилася в хворих, які додатково отримували L-аргінін: вона склала 25 днів в основній групі та 46 днів у групі плацебо (p<0,0001). Внесення поправки на вік, стать пацієнтів, тривалість існування симптомів, наявність супутніх захворювань, рівень D-димеру, прийом протівірусних засобів та антикоагулянтів не вплинуло на наведені дані: пероральний прийом L-аргініну суттєво зменшував тривалість стаціонарного лікування (рис. 3).

Отже, додаткове призначення перорального L-аргініну значно зменшує тривалість стаціонарного лікування хворих з тяжким перебігом COVID-19 та достовірно знижує необхідність у респіраторній підтримці після 10 днів лікування.

Нині триває подвійне сліпе плацебо-контрольоване РКД, в якому аналізують коротко- та довготривалі ефекти додавання перорального L-аргініну до стандартної терапії у хворих на COVID-19. Учені сподіваються отримати дані щодо здатності L-аргініну зменшувати тривалість перебування в стаціонарі, збільшувати кількість лімфоцитів у сироватці крові й індекс оксигенації (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>). Перші результати лікарі планують отримати цієї осені.

## Тівортін – незамінний донатор оксиду азоту

Перебіг як гострої фази COVID-19, так і постковідного синдрому може супроводжуватися розвитком ускладнень з боку CCC. Уведення

аргініну до раціону харчування реконвалесцентів від COVID-19 потенційно може збільшити кількість популяції Т-лімфоцитів і їхню відповідь, що сприятиме нівелюванню проявів постковідного синдрому та нормалізуванню функціонування CCC (Di Renzo L. et al., 2021).

Покращити клінічний стан хворих на COVID-19, попередити ураження кардіоваскулярної системи та зменшити тягар супутніх ССЗ можна за допомогою Тівортину – препарату, що містить умовно незамінну амінокислоту (L-аргінін). Розчин Тівортін®, який презентує вітчизняна фармацевтична компанія «Юрія-Фарм», доцільно застосовувати в гострому періоді COVID-19 у вигляді внутрішньовенних інфузій у добовій дозі 100-200 мл. Інша форма випуску препарату (розчин Тівортін® Аспарат) призначена для перорального прийому та може бути рекомендована хворим з постковідним синдромом.

Незважаючи на тимчасову відсутність доказових даних найвищого рівня (які можна знайти у РКД, метааналізах, систематичних оглядах) доцільності призначення L-аргініну хворим на COVID-19, дозволимо собі процитувати авторів систематичного огляду «Вплив мікронутрієнтів або умовно незамінних амінокислот на COVID-асоційовані наслідки» (2021) М. Rozga та співавт.: «В умовах відсутності прямих доказів, здатних підтвердити ефективність додавання мікроелементів / умовно незамінних амінокислот до стандартного лікування COVID-19, лікарям слід керуватися клінічним досвідом і непрямыми доказами їхньої результативності». Накопичений клінічний досвід переконливо свідчить на користь призначення L-аргініну (Тівортін®) хворим і реконвалесцентам від COVID-19.

Отже, COVID-19 не лише обтяжує перебіг існуючих ССЗ, а й створює передумови для виникнення кардіоваскулярної патології *de novo* через низку прямих та опосередкованих механізмів (особливо розвиток ендотеліальної дисфункції). Можна сподіватися, що терапія L-аргініном (Тівортін®) сприятиме відновленню функціонального стану ендотеліоцитів, попередити тромбоутворення та розвиток серцево-судинних ускладнень, покращить клінічний стан пацієнтів і зменшить тривалість стаціонарного лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.





О.М. Колеснікова, А.Ю. Токарєва, І.В. Антонова, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

# COVID-19 у пацієнтів із ХОЗЛ: особливості клінічного перебігу, лікування та реабілітації

**Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) посідає четверте місце у структурі причин смерті у світі, поступаючи лише серцево-судинним захворюванням, злоякісним пухлинам і травмам [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, поширеність ХОЗЛ у світі серед осіб віком понад 40 років у середньому становить 10,1% (11,8% у чоловіків і 8,5% у жінок) [2].**

ХОЗЛ – екологічно зумовлене хронічне запальне захворювання респіраторної системи з переважним ураженням периферичних відділів дихальних шляхів і легеневої паренхіми, що характеризується частково зворотною прогресивною бронхіальною обструкцією та явищами хронічної дихальної недостатності. Хвороба розвивається в осіб, які до неї схильні. Вона проявляється кашлем із відділенням мокротиння й посилюється задишкою. ХОЗЛ має неухильно прогресивний перебіг із переходом у хронічну дихальну недостатність і легеневе серце [3, 4].

Актуальність проблеми коморбідності коронавірусної хвороби (COVID-19) і ХОЗЛ зумовлена схожістю клінічних проявів, складністю діагностики, потенційною тяжкістю перебігу та взаємообтяженням цих патологій. Хворі на ХОЗЛ, інфіковані SARS-CoV-2, являють собою вразливу групу осіб з ускладненим перебігом і часто несприятливим результатом хвороби. Особливості поширення вірусу накладають значні обмеження на численні діагностичні та лікувальні заходи при ХОЗЛ, ускладнюючи надання медичної допомоги цим хворим у період пандемії на всіх її етапах. Потреба пошуку нових терапевтичних рішень продиктована негативними результатами поточних клінічних досліджень із вивчення ефективності застосування низки препаратів у хворих на COVID-19; перспективним видається вивчення впливу на SARS-CoV-2 препаратів базової терапії ХОЗЛ із доведеною протизапальною дією на бронхолегеневу систему.

Проникнення SARS-CoV-2 у дихальні шляхи людини спричиняє пригнічення активності мукоциліарного кліренсу за рахунок інгібування рухливості війок епітелію та супроводжується загибеллю епітеліоцитів. Вірус SARS-CoV-2 проникає крізь слизову оболонку носа, гортані та бронхіального дерева в периферичну кров [7] і вражає органи-мішені (легені, травний тракт, серце, нирки), клітини яких експресують ангіотензинперетворювальний фермент-2 (АПФ-2). Вважають, що основною мішенню SARS-CoV-2 є епітеліоцити легень. Спочатку вірус зв'язується поверхневими шипами, організованими S-білком, із протеїном АПФ-2, який розташований на клітинній мембрані макроорганізму, потім відбуваються інтерналізація, реплікація вірусу та вивільнення нових віріонів з інфікованої клітини, які вражають органи-мішені й індукують розвиток місцевої та системної запальної відповіді [8].

Розрізняють дві фази розвитку коронавірусної інфекції: ранню та пізню. У ранній фазі захворювання, що переважно відповідає легкому ступеню тяжкості, основну роль відіграють неспецифічні механізми захисту та специфічна адаптивна імунна відповідь, які дають змогу елімінувати коронавірус із макроорганізму. Проте за неефективності імунної відповіді розвивається пізня фаза COVID-19, в основі якої лежить суперреплікація вірусу SARS-CoV-2 і так звана цитокінова буря. Масштабна вірусна реплікація супроводжується генерацією великої кількості віріонів, що призводить до масивного ураження таргетних тканин організму, в тому числі легеневої тканини. Пошкоджені АПФ-2-експресувальні клітини продукують прозапальні цитокіни, які рекрутують ефекторні клітини (макрофаги, нейтрофіли) та вивільняють аларміни, що індукують активність інфламасом. Функціонування інфламасом супроводжується вивільненням великого об'єму прозапальних цитокінів і розвитком цитокінової бурі, які посилюють рекрутинг

макрофагів і нейтрофілів, забезпечуючи надзвичайний рівень запального процесу в легенях.

Ураження легень є основною причиною як тяжкого перебігу, так і летальних випадків у разі COVID-19 [9]. Після проникнення вірусу SARS-CoV-2 в організм людини пригнічується продукція протеїну АПФ-2, що призводить до зниження рівня його презентабельності, особливо в легеневої тканині. Дисбаланс АПФ-2 й АПФ зумовлює підвищення концентрації Ang II, який надмірно активує рецептори AT1a в легенях, що призводить до збільшення проникності капілярів і розвитку набряку легень, активації апоптозу АПФ і розвитку запальної реакції легеневої тканини. Зниження концентрації АПФ-2 зумовлює активацію сигнальних шляхів, асоційованих з індукційним B1-рецептором Des-Arg9 брадикініну, що додатково посилює запалення та спричиняє пошкодження легеневої тканини [10]. На першому етапі розвитку ураження легень альвеолярні макрофаги, розпізнавши вірус SARS-CoV-2, починають продукувати прозапальні інтерлейкіни та хемокіни, які рекрутують ефекторні Т-лімфоцити. У пізньому періоді розвитку хвороби надзвичайно високий рівень продукції прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6, -1 $\beta$ , фактора некрозу пухлини та ін.) цими клітинами забезпечує приплив великої кількості моноцитів і нейтрофілів, які посилюють явища запалення та спричиняють розвиток набряку тканини легень у хворих на COVID-19. Інтерлейкін-1 $\beta$ , фактор некрозу пухлини індукують активність гіалуронасинтази-2 в ендотеліальних CD31<sup>+</sup>-клітинах, альвеолярних епітеліальних EpCAM<sup>+</sup>-клітинах легень і фібробластах, що призводить до надлишку продукції гіалуронової кислоти й накопичення рідини в альвеолярному просторі [11]. Надекспресія гіалуронану відіграє ключову роль у розвитку запалення та набряку. Вважають, що зменшення кількості гіалуронану чи придушення його продукції сприятиме збільшенню поверхні газообміну в альвеолах і одужанню хворих на COVID-19 [12].

Важливими чинниками в розвитку захворювання є тромбоутворення та зміна реологічних властивостей крові, що призводить до патології серцево-судинної системи.

Морфологічні зміни легень у разі COVID-19 різноманітні й обговорюються в статтях китайських, італійських і російських дослідників [13]. Ці зміни не можуть бути охарактеризовані тільки терміном «дифузне альвеолярне пошкодження», або «альвеолярний набряк», або «атипова пневмонія». Різні патологічні зміни можуть бути формами-фазами різноманітного процесу в легенях. При цьому починається ураження легень із дифузного альвеолярного пошкодження, потім на тлі цитокінової бурі та тромбоваскуліту дрібних артерій воно прогресує в гострий альвеоліт і вірусно-бактеріальну пневмонію, згодом розвиваються фібротичні зміни з аденоматозом і дисплазією епітелію [13].

Однією з головних причин смерті пацієнтів із COVID-19 є дихальна недостатність на тлі пневмонії. Отже, особливо увагу варто приділити питанням ведення пацієнтів із хронічними захворюваннями легень в епоху пандемії COVID-19 з огляду на накопичений у дослідженнях досвід і міжнародні рекомендації.

Наявність ХОЗЛ пов'язана з підвищеним ризиком смерті в пацієнтів із позалікарняною пневмонією внаслідок місцевого/системного запалення, порушення імунної відповіді чи підвищеного вироблення слизу [14]. У дослідженні, в якому брали

участь 1099 пацієнтів із лабораторно діагностованою COVID-19 у Китаї, ХОЗЛ було виявлено в 1,1% осіб [15]. У метааналізі, що оцінював частоту основних захворювань у пацієнтів із COVID-19, які потребують госпіталізації, ХОЗЛ було виявлено в 0,95% пацієнтів (95% довірчий інтервал 0,43-1,61) [16]. В іншому метааналізі, в якому вивчали чинники ризику несприятливих результатів у хворих на COVID-19, було показано, що пацієнти з ХОЗЛ мають у 5,97 разів вищий ризик летального наслідку [17].

Куріння, що здійснює найвагоміший внесок у розвиток ХОЗЛ, також є встановленим чинником ризику зараження COVID-19. Вищезгаданий метааналіз за участю пацієнтів із коронавірусною інфекцією показав, що 7,63% пацієнтів були курцями [16]. Подальша робота з вивчення впливу ХОЗЛ і куріння в пацієнтів із тяжкою COVID-19 довела, що курці в 1,98 разів частіше мають тяжкий перебіг, аніж некурці. Згідно з даними того самого метааналізу, ризик розвитку тяжкої COVID-19 у пацієнтів із ХОЗЛ збільшується в 4,38 разів [18].

Повідомлялося про вищу експресію рецепторів АПФ-2 у курців і пацієнтів із ХОЗЛ, що спричиняє проникнення SARS-CoV-2 у клітину. Варто зазначити, що порівняння ризику зараження COVID-19 у некурців, колишніх і нинішніх курців показало однакові результати в усіх трьох групах [19].

Чинники ризику гірших наслідків COVID-19 включають збільшення віку та супутні серцево-судинні захворювання. Крім того, саме по собі ХОЗЛ пов'язане з гіршими наслідками. Причини цього можуть полягати в підвищеній сприйнятливості до вірусної інфекції (через зниження проти-вірусного захисту чи збільшення експресії АПФ-2) при ХОЗЛ або раніше наявній порушеній функції легень. Наявні дані не стосуються неоднорідності ХОЗЛ, включаючи тяжкість перебігу, частоту загострень і супутні захворювання.

Тромбоз і коагулопатії є загальними рисами тяжкої COVID-19, але хворі на ХОЗЛ також демонструють підвищену сприйнятливості до цих судинних подій. Важливо розуміти, чи спричиняє ендотеліальна дисфункція, що була раніше в пацієнтів із ХОЗЛ, судинні ускладнення під час COVID-19. У майбутніх дослідженнях слід вивчити, як ендотеліальні клітини легень у разі ХОЗЛ поведуться під час інфекції та запалення й чи може це призвести до судинних ускладнень у мікроциркуляції.

Доказів довгострокових наслідків COVID-19 у пацієнтів із раніше наявними респіраторними захворюваннями, як-от ХОЗЛ, поки що немає. Пацієнти з ХОЗЛ демонструють аномальні процеси ремоделювання після пошкодження легень, тому можна очікувати значного аномального ремоделювання тканин після коронавірусної інфекції. У майбутніх дослідженнях варто спробувати зрозуміти вплив SARS-CoV-2 на патофізіологію хвороби, включаючи захворювання дрібних дихальних шляхів і емфізему.

Рекомендації з лікування та подальшого спостереження для пацієнтів із ХОЗЛ під час пандемії були надані як Глобальною ініціативою щодо ХОЗЛ (GOLD), так і Національним інститутом охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) [21, 22]. GOLD визнає, що пацієнти з ХОЗЛ є однією з категорій осіб, які найбільше страждають від COVID-19, і рекомендує їм виконувати поради медичних фахівців у своїх країнах, щоб мінімізувати ймовірність зараження.

В основі профілактики загострень і прогресування перебігу ХОЗЛ лежить регулярна базисна терапія. Відповідно до рекомендацій GOLD (2021) ключовим компонентом у лікуванні ХОЗЛ є бронхолітична терапія. Перевага віддається бронходилататорам тривалої дії –  $\beta_2$ -агоністам і холінолітикам.

Продовження на стор. 27.

# СИНДРОМНО-ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД «ВОЛНОРЕЗ» ДОПОМАГАЄ ПРОТИДІЯТИ «ЦИТОКІНОВОМУ ШТОРМУ» ТА ЗМЕНШИТИ РИЗИКИ ФАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ



## Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу TIVOPPEЛЬ® (TIVOR-L®)

**Склад:** 1 мл розчину містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину; допоміжні речовини: колоїдна речовина; вода для ін'єкцій.  
**Лікарська форма:** Розчин для інфузії. Фармакотерапевтична група: Відновлювальні засоби для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Код АТХ B05X B. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Творець містить амінокислоту левокарнітин та аргініну гідрохлорид. Аргінін належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним клітинним регулятором життєво важливих функцій організму. Аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор процесів енергозабезпечення. Аргінін збільшує місткість у крові інсуліну, глюкози, соматотропічного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, аланіну, включений в процеси фібринолізу, сперматогенезу, чинить мембранопотенціалізуючу дію. Аргінін є одним з основних субстратів у циклі синтезу сечовини в печінці. Гіпооксигічний ефект реалізується шляхом активації перетворення аміно на сечовину. Чинить теплотермостимулюючу дію за рахунок антиоксидантної, антигіпоксичної і мембраностабілізуючої активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах. Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Зменшує активацію й частоту лейкотенінів і тромбоцитів до ендотелію судин, притягує синтез протейнін азоту, запобігаючи таким чином утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, притягує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладеньких м'язів судинної стінки. Левокарнітин є природним речовиною, що бере участь у енергетичному метаболізмі, а також метаболізм кетонів та ті. Лише L-ізомер карнітину є біологічно активним. Левокарнітин відіграє важливу роль у серцевому метаболізмі, оскільки окислення жирних кислот залежить від його достатньої кількості. Таким чином, левокарнітин бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окислення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів та кетонів ті. У людини фізіологічний потреба у карнітині повністю покривається за рахунок споживання продуктів харчування, що містять карнітин, та шляхом ендогенного синтезу у печінці і тримінімізмі. Найвища концентрація левокарнітину визначається в м'язовій тканині, в м'язах та печінці. Фармакокінетика. При внутрішньовенній інфузії максимальна концентрація аргініну гідрохлориду в плазмі крові зберігається через 20–30 хв від початку введення. Аргінін проникає через плазменний бар'єр, фільтрується в нервових клубочках, однак практично повністю реабсорбується в нервових канальцях. Левокарнітин виділяється головним чином із сечею. Швидкість зменшення при пропорційній концентрації карнітину в крові. Левокарнітин практично не метаболізується в організмі. Показання. Ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда та стан після перенесення гострого інфаркту міокарда, стенокардія. Протипоказання. Падіння чутливості до препарату. Токсичне порушення функцій нирок, гіперхлоремний ацидоз, алергічні реакції в анамнезі; застосування кальцієвих дуретиків, а також споронослив. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та їжею. При застосуванні препарату Творець необхідно врахувати, що препарат може спричинити виражену та стійку гіперкаліємію на тлі ниркової недостатності і хвороби, які приймають або приймають споронослив. Застосування кальцієвих дуретиків може спричинити підвищення рівня концентрації калію в крові. Особливості застосування. У пацієнтів з нирковою недостатністю перед початком інфузії необхідно перевірити діурез та рівень калію в плазмі крові, оскільки препарат може сприяти розвитку гіперкаліємії. Препарат може стимулювати секрецію інсуліну і гормону росту. Левокарнітин покращує засвоєння глюкози, тому застосування Творець у пацієнтів із цукровою діабетом, які отримували інсулінові спринжувальники, препаратом, може призвести до гіпоглікемії. Застосування у період вагітності або годування грудьми. Дані щодо екскреції препарату у грудне молоко та його дії на підлітків. Тому у період вагітності або годування грудьми препарат призначають лише тоді, коли очікувана користь для жінки переважає потенційний ризик для плода. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину протягом перших 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Дозова дози препарату – 100 мл розчину. Передозування. Симптоми: ниркова недостатність, гіпогікемія, метаболічний ацидоз. Лікування. У разі передозування інфузію необхідно припинити. За необхідності вводити підтримувальні засоби і засоби для налагодження діурезу (салуретики, речовини електростатів (0,9 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин глюкози), краплі саліноміаліти. Подібні реакції. Загальні реакції: гіпертермія, відсуття жаду, нудота та блювота. 3 боків кистової кінцівки системи: біль у суглобах. 3 боків тазової кінцівки системи: суїсть у роті, нудота, блювотка, біль у животі, діарея. 3 боків шийної та підшиїної кінцівок: зміни в місці введення, виснаження гіперемія, набуття сирогого, білого, шари, як до наркотіку. 3 боків інтрасистемної реакції: гіпертермія, виснаження виснаження, кроваж, антигепатитний набряк. 3 боків середньої кінцівки системи: виснаження артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця. 3 боків нервової системи: головний біль, запаморочення, відсуття сну, слабкість, судоми, тремор, частіше при перевищенні швидкості введення. Лабораторні показники: гіперкаліємія, уреація збільшення. Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці. Неумисність. Препарат неумисний з тіопенталом, унікально. По 100 мл у пляшці; по 1 пляшці в пацієнті. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм». Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/15067/01/01 від 06.04.2021 р.

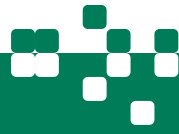
## Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу КСABPОН

**Склад:** 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону.  
**Фармакологічні властивості.** На гострий стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє заспокійливу дію, притягує виконання та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. **Протипоказання.** Більша форма ниркової недостатності. Печерність до складових препарату. **Спосіб застосування та дози.** Перед введенням вмісту ампули слід розчинити у 100 мл натрію хлориду 0,9 %. У пацієнтів з гострим ішемічним інфарктом мозку препарат вводять внутрішньовенно крапельно. **Увага зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Унікально.** По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній картонній упаковці; по 1 картонній упаковці в пацієнті з картонної по 5 ампул у контурній картонній упаковці; по 1 картонній упаковці в пацієнті з картонної по 5 ампул у контурній картонній упаковці; по 2 картонній упаковці в пацієнті з картонної. Категорія відпуску. За рецептом. РТ МОЗ України: UA/16780/01/01 від 21.08.2023

## Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Реосорбілакт®

**Склад:** дієтальне розчинення: 1 мл розчину містить сорбітолу 60,0 мг, натрію лактату 19,0 мг, натрію хлориду 0,3 мг, кальцію хлориду дигідрату 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексгидрату 0,2 мг. Основні фізико-хімічні властивості: теоретична осмолярність – 891 мОсмоль/л; pH 6,00–7,00; іонний склад: 1 л препарату містить Na – 272,20 ммоль, K – 4,02 ммоль, Ca – 0,90 ммоль, Mg – 2,10 ммоль, Cl – 112,69 ммоль, Lact – 169,55 ммоль. **Фармакотерапевтична група:** Розчин, який впливає на електролітний баланс. Електроліти у комбінації з іншими препаратами. Код АТХ B05B B08. **Фармакологічні властивості.** Реосорбілакт® має регулюючу, протисудову, дезінтоксикаційну і закривальну дію та стимулює перистальтику кишечника. Основними фармакологічними активними речовинами препарату є сорбітол і натрію лактат. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегантну дію, поліпшує мікроциркуляцію і перфузію тканин. На відміну від розчинів бікарбонату, корекція метаболічного ацидозу за допомогою натрію лактату проходить повільніше, не викликає різких коливань pH. **Показання.** Профілактика та лікування травматичного, операційного, гемодіалітичного, токсичного, олігемічного шоку, при гострому крововтраті, отриманні кардіогенної недостатності, при супроводженні хронічного гепатиту, при застосуванні хронічного гемодіалізу; спосіб: для перидіалітичного підготування та в післядіалітичний період; з метою профілактики тромбоцитозу, тромбоцитопенії, ендотерії, хвороби Рейно. **Протипоказання.** Нездатність підшкірної чутливості до компонентів препарату, алкалоз, крововилив у мозок, тромбоцитопенія, серцево-судинна недостатність, вторинна гіпертензія II ступеня, декомпенсована вада серця, термінальна ниркова недостатність, зневодження, опіртність. **Спосіб застосування та дози.** При травматичному, олігемічному, післяопераційному і гемодіалітичному шоку дорослим по 600–1000 мл (10–15 мл/кг) одноразово і повторно по 600–1000 мл (10–15 мл/кг). При хронічних гепатитах дорослим по 400 мл (6–7 мл/кг). При гострому крововтраті дорослим по 1500–1800 мл (до 25 мл/кг). У перидіалітичний період – до 400 мл (6–7 мл/кг) протягом 3–5 днів. При тромбоцитотичних захворюваннях кровоснабжених судин – із розрахунку 8–10 мл/кг. **Побічні реакції.** Анафілатичні реакції, ангіоневротичний набряк, гіпертермія, тахікардія, задишка, ахронічний тремор, головний біль, запаморочення, загальна слабкість.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РТ МОЗ України UA/2399/01/01 №197 від 16.03.2016  
Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування лікарського засобу Реосорбілакт®.





Л.В. Мороз, д.м.н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

# Клінічні випадки ведення пацієнтів з COVID-19

Незважаючи на значну тривалість пандемії COVID-19, препаратів для етіотропного лікування цього захворювання й досі не створено. Втім, пацієнти з COVID-19 потребують ефективної профілактики й лікування супутніх патогенетичних процесів і синдромів, що обтяжують перебіг коронавірусної інфекції та становлять загрозу для життя. Зокрема, це вплив на цитокіновий шторм, дисфункцію ендотелію, гіперкоагуляцію та тромбоз, лікування бактеріальних ускладнень тощо. В наших лікарів уже давно існує потреба обміну досвідом у лікуванні пацієнтів з коронавірусною інфекцією. З огляду на це пропонуємо до уваги читачів реальні клінічні випадки лікування пацієнтів з COVID-19.



Л.В. Мороз

**І.В. Кравчук**, КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Новокаховської міської ради;  
**Л.В. Гончар-Януліс**, КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Чернівецької міської ради;  
**В.І. Гуріненко**, КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3»;  
**Ю.М. Кашик**, КНП «Покровська клінічна лікарня інтенсивного лікування» Покровської міської ради Донецької області;  
**Л.Ю. Немеш**, КНП «Мукачівська центральна районна лікарня»;  
**І.О. Григор'єва**, КНП «Лікарня інтенсивного лікування Боярської міської ради»

Щоб зрозуміти суть синдромно-патогенетичного підходу в лікуванні пацієнтів із COVID-19, слід детальніше зупинитися на клінічно значимих змінах, котрі виникають в організмі під впливом вірусу SARS-CoV-2. Синдром вивільнення цитокінів, або цитокіновий шторм, є проявом системної запальної відповіді, яка характеризується гіперпродукцією прозапальних цитокінів і хемокинів. Цитокіновий шторм супроводжується різким збільшенням активних форм кисню, що призводить до окислювального пошкодження ліпідів клітинних мембран, підвищення судинної проникності, розвитку набряку та гіпоксії з подальшим формуванням гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). У таких випадках доцільно призначати засоби з антиоксидантними властивостями.

Як антиоксидант добре себе зарекомендував препарат Ксаврон (едаварон), здатний ефективно взаємодіяти з вільними радикалами. Завдяки своїм амфіфільним властивостям він активно поглинає як жирні-, так і водорозчинні пероксидні радикали, пригнічує окиснення ліпідів. Сьогодні едаварон включений у низку японських настанов і рекомендований у схемах терапії пацієнтів із ГРДС у відділеннях інтенсивної терапії.

Одним з ключових синдромів при COVID-19 є ендотеліт та ендотеліальна дисфункція, які супроводжуються активацією коагуляції і підвищенням ризику тромботичних ускладнень. До того ж значно знижується продукція оксиду азоту (NO) внаслідок його посиленого руйнування через дію вільних радикалів, зниження доступності попередника NO – L-аргініну, що спричиняє переважання дії вазоконстрикторів і посилення адгезії тромбоцитів. Тому екзогенне надходження L-аргініну як субстрату для синтезу NO вважається патогенетично обґрунтованим шляхом зменшення проявів ендотеліальної дисфункції. З цієї метою можна застосовувати Тіворель® (комбінація L-аргініну та L-карнітину).

Для боротьби з інтоксикаційним синдромом доцільно використовувати Реосорбілакт®. Цей унікальний гіперосмолярний кристалоїдний розчин не містить надлишку хлору, а отже, позбавлений основного недоліку подібних розчинів – зростання ризику розвитку гіперхлоремії. Важливою характеристикою препарату Реосорбілакт® є поєднання як гіперосмолярних властивостей, так і властивостей збалансованих кристалоїдів (набір необхідних іонів  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$  в ізоплазматичній концентрації). Завдяки гіперосмолярності Реосорбілакт® забезпечує перехід рідини з міжклітинного сектора в судинне русло, що покращує мікроциркуляцію і перфузію тканин.

Включення вищезазначених препаратів (Ксаврон, Тіворель® і Реосорбілакт®) до схеми лікування пацієнтів із спричиненими COVID-19 пневмоніями дає можливість покращити їхній стан і сприяє полегшенню перебігу захворювання. Наводимо клінічні приклади успішного лікування хворих на зумовлену COVID-19 пневмонію.

## Клінічний випадок 1

Хвору М. (віком 79 років) госпіталізовано до інфекційного відділення багатопрофільного стаціонару КНП «ЦМЛ» (м. Буча) з попереднім діагнозом **двобічної пневмонії (COVID-19)**. Під час надходження пацієнтки її стан характеризувався як середньої тяжкості (жінка перебувала в свідомості, була адекватною, скаржилася на загальну слабкість, кашель, підвищення температури до 37,8 °C, задишку при ходьбі, біль у грудній клітці, що посилюється при кашлі).

Аускультация: дихання жорстке. Хрипи: сухі (в нижніх відділах легень). Шум тертя плеври: відсутній.

Частота дихання: 20/хв.  $SpO_2$ : 94%.

Тони серця: чисті, ритмічні.

**Частота серцевих скорочень (ЧСС):** 95/хв. **Артеріальний тиск (АТ):** 135/80 мм рт. ст.

Неврологічний статус: за шкалою Ренкіна – 2 бали.

**Загальний аналіз крові:** лейкоцити –  $3,5 \times 10^9$ /л, еритроцити –  $4,48 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 134 г/л, тромбоцити –  $162 \times 10^9$ /л, гематокрит – 36%, ШОЕ – 27 мм/год.

**Загальний аналіз сечі:** мутна, питома вага – 1017 г/л, еритроцити – 0-1 у полі зору, лейкоцити – 0-1 у полі зору, бактерії +.

**Коагулограма:** фібриноген – 3 г/л, час рекальцифікації плазми крові (РКП) – 118 с, протромбіновий індекс – 75%, МНВ – 1,34, D-димер – 1,6 мкг/мл, С-реактивний білок (СРБ) – 54 мкг/л.

**ПЛР-тест (назофарингеальний мазок) SARS-CoV-2 РНК вірусу** – позитивний.

**Комп'ютерна томографія органів грудної клітки (КТ ОГК)** від 08.07.2021 р. Двобічна полісегментарна пневмонія. КТ-візуалізація може бути характерною для COVID-19 середньолеткого ступеня тяжкості (рис. 1а).

**Діагноз:** позагоспітальна двобічна пневмонія середнього ступеня тяжкості (COVID-19), дихальна недостатність (ДН) II ст.

**Лікування:** Реосорбілакт 200 мл внутрішньовенно (в/в) крапельно 1 р/добу, Ксаврон 20 мл + фізіологічний розчин 100 в/в крапельно 2 р/добу, Тіворель 100 мл в/в крапельно 1 р/добу, Но-шта 2 мл внутрішньом'язово (в/м) 2 р/добу, дексаметазон 4 мг в/м 2 р/добу, Фленокс 0,4 мл 2 р/добу, Омез 40 мг в/в 1 р/добу, Нейроцитин 100 мл в/в крапельно 1 р/добу; магnezія 5 мл + лізину есцинат 10 мл, розведені в 200 мл фізіологічного розчину, в/в крапельно 1 р/добу; Тулізид 1000 мг в/в 2 р/добу, Трипліксам 5/1,25/5 мг 1 р/добу.

На тлі проведеної терапії стан хворої покращився з позитивною динамікою.

Аускультация: дихання жорстке. Хрипи: відсутні. Шум тертя плеври: відсутній.

Частота дихання: 18/хв.  $SpO_2$ : 98%.

Тони серця: чисті, ритмічні.

**ЧСС:** 69/хв. **АТ:** 125/80 мм рт. ст.

**Неврологічний статус:** за шкалою Ренкіна – 16.

**Контрольна КТ ОГК** від 22.07.2021 р. Порівняно з КТ ОГК від 08.07.2021 р. динаміка позитивна (за рахунок зменшення в об'ємі й інтенсивності вогнищ «матового скла» та консолидації). Двобічна полісегментарна пневмонія в стадії розсмоктування (рис. 1б).



Рис. 1а



Рис. 1б

Пацієнтка була виписана з відділення в задовільному стані для подальшого лікування під наглядом сімейного лікаря, невролога.

## Клінічний випадок 2

Хвору К. (віком 57 років) госпіталізовано до інфекційного відділення багатопрофільного стаціонару КНП «ЦМЛ» (м. Буча) з попереднім діагнозом **двобічної полісегментарної пневмонії (COVID-19)**. Під час надходження пацієнтки її стан характеризувався як середньої тяжкості (жінка знаходилася в свідомості, була адекватною, скаржилася на загальну слабкість, запаморочення, кашель, підвищення температури до 38,4 °C, задишку при ходьбі).

Аускультация: дихання жорстке. Хрипи: сухі (в нижніх відділах). Шум тертя плеври: відсутній. Частота дихання: 20/хв.  $SpO_2$ : 91%.

Тони серця: чисті, ритмічні.

**ЧСС:** 103/хв. **АТ:** 155/80 мм рт. ст.

**Неврологічний статус:** за шкалою Ренкіна – 2 бали.

**Загальний аналіз крові:** лейкоцити –  $3,9 \times 10^9$ /л, еритроцити –  $5,52 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 130 г/л, тромбоцити –  $158 \times 10^9$ /л, гематокрит – 36,4 г/л, ШОЕ – 31 мм/год.

**Загальний аналіз сечі:** глюкозу не виявлено, еритроцити – 0-1, лейкоцити – 0-1, бактерії +.

**Коагулограма:** фібриноген – 3,9 г/л, час РКП – 118 с, протромбіновий індекс – 98%, D-димер – 1,9 мкг/л, СРБ – 53,4 мкг/л.

**ПЛР (назофарингеальний мазок) SARS-CoV-2 РНК вірусу** – позитивний.

**КТ ОГК** від 12.07.2021 р. Двобічна полісегментарна пневмонія вірусного характеру. КТ-візуалізація може бути характерною для COVID-19 середньолеткого ступеня тяжкості. Аортосклероз (рис. 2а).

**Діагноз:** позагоспітальна двобічна пневмонія середнього ступеня тяжкості (COVID-19), ДН II ст., ЛН II ст.

**Лікування:** оксигенотерапія, Лефлорин 750 мг 1 р/добу в/в крапельно, Ротацеф 1000 мг 2 р/добу в/м, Ентерожерміна форте 1 флакон 2 р/добу, Реосорбілакт 200 мл в/в крапельно 1 р/добу, Ксаврон 20 мл + фізіологічний розчин 100 в/в крапельно 2 р/добу, Тіворель 100 мл в/в крапельно 1 р/добу, Но-шта 2 мл в/м 2 р/добу, дексаметазон 4 мг в/м 2 р/добу, Фленокс 0,4 мл 2 р/добу, Омез 40 мг в/в, магnezія 5 мл + лізину есцинат 10 мл + фізіологічний розчин 200 в/в крапельно 1 р/добу, Тулізид 1000 мг в/в 2 р/добу, Тіара Тріо 5/1,25/160 мг 1 р/добу.

На тлі проведеної терапії стан хворої покращився з позитивною динамікою.

Аускультация: в легенях дихання жорстке. Хрипи: відсутні. Шум тертя плеври: відсутній. Частота дихання: 18/хв.  $SpO_2$ : 97%.

**Неврологічний статус:** за шкалою Ренкіна – 0 балів.

**Контрольна КТ ОГК** від 26.07.2021 р. Порівняно з КТ ОГК від 12.07.2021 р. динаміка позитивна (за рахунок зменшення в об'ємі й інтенсивності вогнищ «матового скла» та консолидації). Двобічна полісегментарна пневмонія в стадії розсмоктування (рис. 2б).



Рис. 2а



Рис. 2б

Пацієнтка була виписана з відділення в задовільному стані для подальшого лікування під наглядом сімейного лікаря, кардіолога.

Продовження на стор. 26.



Л.В. Мороз, д.м.н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

## Клінічні випадки ведення пацієнтів з COVID-19

Продовження. Початок на стор. 25.

### Клінічний випадок 3

Чоловік С. (віком 54 роки) госпіталізований з попереднім діагнозом **двобічної пневмонії (COVID-19)**. Хворіє 7 днів, лікувався амбулаторно, отримував азитроміцин і цефтріаксон; після нападів задишки був госпіталізований. Під час надходження пацієнта його стан характеризувався як середньої тяжкості (чоловік скаржився на загальну слабкість, кашель, задишку при помірному навантаженні, підвищення температури до 38,5 °С, біль у грудній клітці).

Аускультация: дихання жорстке, наявна крепітація над середніми відділами обох легень. Сухі хрипи в нижніх відділах легень.

Частота дихання: 20/хв.  $SpO_2$ : 80%.

ЧСС: 95/хв. АТ: 90/60 мм рт. ст.

**Загальний аналіз крові:** лейкоцити –  $4,9 \times 10^9$ /л, еритроцити –  $4,39 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 135 г/л, тромбоцити –  $192 \times 10^9$ /л, гематокрит – 34,3 г/л, ШОЕ – 27 мм/год.

**Загальний аналіз сечі:** мутна, питома вага – 1015 г/л, глюкозу не виявлено, еритроцити – не виявлено, лейкоцити – 6-10 у полі зору, бактерії +.

**Коагулограма:** фібриноген – 6 г/л, час РКП – 118 с, протромбіновий індекс – 98%, МНВ – 1,48, D-димер – 2,2 мг/л, СРБ – 35,4 мг/л.

**ПЛР-тест SARS-CoV-2 РНК вірусу** – позитивний.

**КТ ОГК.** Двобічна полісегментарна пневмонія вірусного характеру. КТ-візуалізація може бути характерною для COVID-19 середнього ступеня тяжкості (рис. 3а).

**Діагноз:** позагоспітальна двобічна вірусно-бактеріальна пневмонія середнього ступеня тяжкості (COVID-19), ДН ІІ.

**Лікування:** оксигенотерапія, Солу-Медрол 125 мг в/в крапельно 1 р/добу, Фленокс 0,4 мл 2 р/добу, Омез 40 мг в/в 1 р/добу, Реосорбілакт 200 в/в крапельно 1 р/добу, Ксаврон 20 мл + фізіологічний розчин 200 в/в крапельно 2 р/добу, Тіворель 100 мл в/в крапельно 1 р/добу, Ротацеф 1 г 2 р/добу в/м, Лефлацин 500 мг 2 р/добу в/в крапельно, Лактовіт форте 1 капсула 2 р/добу.

На тлі проведеної терапії стан хворого покращився з позитивною динамікою.

Аускультация: в легенях дихання жорстке. Хрипи: відсутні. Шум тертя плеври: відсутній.

Частота дихання: 18/хв.  $SpO_2$ : 97%.

**Контрольна КТ ОГК.** Динаміка позитивна (за рахунок зменшення в об'ємі й інтенсивності вогнищ «матового скла»). Двобічна полісегментарна пневмонія в стадії розсмоктування (рис. 3б).

Пацієнт був виписаний з відділення в задовільному стані для подальшого лікування під наглядом сімейного лікаря.



Рис. 3а

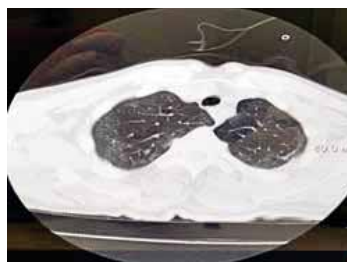


Рис. 3б

### Клінічний випадок 4

Хвору В. (віком 67 років) було госпіталізовано з попереднім діагнозом **коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу, негоспітальної двобічної полісегментарної пневмонії ІІІ клінічної групи середньотяжкого перебігу, ДН І ст.**

**Анамнез:** хворіє 8 днів, лікувалася амбулаторно (азитроміцин, цефтріаксон, дексаметазон), після нападів задишки та підвищення температури тіла до 39 °С була госпіталізована. Під час надходження пацієнтки її стан характеризувався як середньої тяжкості (жінка перебувала в ясній свідомості, скаржилася на загальну слабкість, кашель, задишку при навантаженні, помірний біль у грудній клітці, підвищення температури до 38,5-39 °С).

Аускультация: дихання жорстке, наявна крепітація над середніми відділами обох легень. Хрипи: сухі (в нижніх відділах).

Частота дихання: 20/хв.  $SpO_2$ : 87%.

ЧСС: 95/хв. АТ: 100/70 мм рт. ст.

**Загальний аналіз крові:** лейкоцити –  $6,4 \times 10^9$ /л, еритроцити –  $4,2 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 138 г/л, тромбоцити –  $171 \times 10^9$ /л, гематокрит – 35,8 г/л, ШОЕ – 40 мм/год.

**Загальний аналіз сечі:** середньомутна, питома вага – 1015 г/л, глюкоза – 2,0 ммоль/л, еритроцити – не виявлено, лейкоцити – 6-10 у полі зору, бактерії +.

**Коагулограма:** фібриноген – 4 г/л, час РКП – 118 с, протромбіновий індекс – 88%, МНВ – 1,4, D-димер – 870 нг/л, СРБ – 45,4 мг/л.

**ПЛР-тест SARS-CoV-2 РНК вірусу** – позитивний.

**КТ ОГК.** Двобічна полісегментарна пневмонія вірусного характеру. КТ-візуалізація може бути характерною для COVID-19 середнього ступеня тяжкості (рис. 4а).

**Діагноз:** коронавірусна хвороба (COVID-19) тяжкого перебігу, негоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія ІІІ клінічної групи середньотяжкого перебігу, ДН І ст.

**Лікування:** оксигенотерапія, Солу-Медрол 125 мг в/в крапельно 1 р/добу, Фленокс 0,4 мл 2 р/добу, Омез 40 мг в/в 1 р/добу, Ксаврон 20 мл + фізіологічний розчин 100 мл в/в крапельно 2 р/добу, Реосорбілакт 200 в/в крапельно 1 р/добу, Тіворель 100 в/в крапельно 1 р/добу.

На тлі проведеної терапії стан хворої покращився з позитивною динамікою.

Аускультация: дихання жорстке. Хрипи: відсутні. Шум тертя плеври: відсутній.

Частота дихання: 18/хв.  $SpO_2$ : 96-98%.

ЧСС: 75/хв. АТ: 120/70 мм рт. ст.

**Контрольна КТ ОГК.** Динаміка позитивна (за рахунок зменшення в об'ємі й інтенсивності вогнищ «матового скла»). Двобічна полісегментарна пневмонія в стадії розсмоктування (рис. 4б).

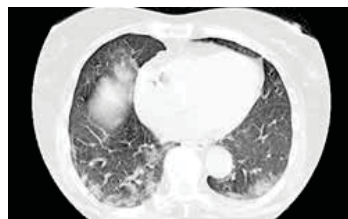


Рис. 4а



Рис. 4б

### Клінічний випадок 5

Хворий К. (віком 62 роки) надійшов для стаціонарного лікування з діагнозом **COVID-19, двобічної негоспітальної полісегментарної пневмонії середньотяжкого ступеня, ДН ІІ ст.** Під час надходження пацієнта його загальний стан характеризувався як тяжкий стабільний (температура тіла – 39,0 °С,  $SpO_2$  – 89%).

**Загальний аналіз крові:** еритроцити –  $4,59 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 135 г/л; лейкоцити –  $7,5 \times 10^9$ /л; глюкоза – 4,0 ммоль/л, ШОЕ – 34 мм/год.

**ЕКТ:** ритм синусовий, регулярний.

**ЧСС:** 73/хв. Помірні дифузні зміни в міокарді.

**КТ ОГК** від 07.07.2021 р. Двобічна полісегментарна пневмонія середнього ступеня тяжкості (рис. 5а).

**Лікування:** оксигенотерапія, Ксаврон 20 мл на 100 мл фізіологічного розчину 2 р/добу, Тіворель 100 мл 1 р/добу, Реосорбілакт 200 мл 1 р/добу, Інфулган 100 мл 3 р/добу, Інгаміст 1 ампула в/в 1 р/добу, Фленокс 0,4 мл 2 р/добу, Омез 40 мг в/в, Но-шпа 2 мл в/м 2 р/добу, дексаметазон 4 мг в/м 2 р/добу, Анальгін 2 мл 1 р/добу, Ксарелто 2,5 мг 2 р/добу.

На тлі проведеної терапії загальний стан хворого суттєво покращився. Спостерігалось зниження інтоксикаційного та гіпертермічного синдромів, зниження проявів ДН і позитивна динаміка КТ ОГК.

**Контрольна КТ ОГК** від 22.07.2021 р. Динаміка помірно позитивна. Двобічна полісегментарна пневмонія в стадії початкового розсмоктування (рис. 5б).

Пацієнт був виписаний 23.07.2021 р. у відносно задовільному стані.



Рис. 5а



Рис. 5б

### Клінічний випадок 6

Хворий М. (віком 72 роки) надійшов для стаціонарного лікування 02.07.2021 р. з діагнозом **COVID-19, двобічної негоспітальної полісегментарної пневмонії середньотяжкого ступеня, ДН ІІ ст.** Під час надходження пацієнта його загальний стан характеризувався як тяжкий стабільний (температура тіла – 38,9 °С,  $SpO_2$  – 90%).

**Загальний аналіз крові:** еритроцити –  $4,62 \times 10^{12}$ /л; гемоглобін – 130 г/л; лейкоцити –  $7,3 \times 10^9$ /л; глюкоза – 3,6 ммоль/л, ШОЕ – 33 мм/год.

**Коагулограма:** протромбіновий індекс – 94%, МНВ – 2.

**ЕКТ:** ритм синусовий, регулярний.

**ЧСС:** 67/хв. Дифузні зміни в міокарді

**КТ ОГК:** двобічна полісегментарна пневмонія середнього ступеня тяжкості. Медіастинальна лімфоаденопатія реактивного характеру (рис. 6а).

**Лікування:** оксигенотерапія, Фленокс, Омез, Но-шпа, дексаметазон, анальгін димедрол, Інфулган, Реосорбілакт, Ксаврон, Тіворель, Небілет, Інгаміст, Ксарелто в стандартних дозуваннях для дорослих осіб.

На тлі проведеної терапії загальний стан хворого суттєво покращився. Спостерігалось зниження інтоксикаційного та гіпертермічного синдромів, зниження проявів ДН і позитивна динаміка КТ ОГК.

**Контрольна КТ ОГК** від 13.07.2021 р. Динаміка помірно позитивна. Двобічна полісегментарна пневмонія на стадії початкового розсмоктування (рис. 6б).

**УЗД легень** від 15.07.2021 р. Структурних змін не виявлено.

Пацієнт був виписаний 16.07.2021 р. у відносно задовільному стані.

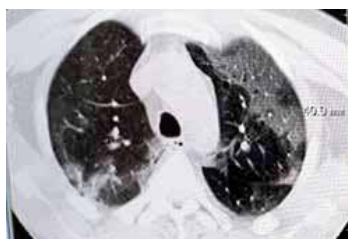


Рис. 6а

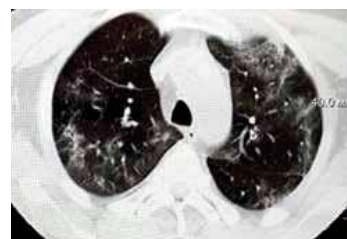


Рис. 6б





О.М. Колеснікова, А.Ю. Токарєва, І.В. Антонова, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

## COVID-19 у пацієнтів із ХОЗЛ: особливості клінічного перебігу, лікування та реабілітації

Продовження. Початок на стор. 23.

Базисна терапія ХОЗЛ, яка містить інгаляційні кортикостероїди, рекомендована тільки незначній і строго визначеній частині пацієнтів [21, 23]. GOLD не має наукових доказів того, що слід уникати застосування інгаляційних (або пероральних) кортикостероїдів у пацієнтів із ХОЗЛ під час епідемії COVID-19. У британських довідниках також рекомендовано пацієнтам, які отримували інгаляційні кортикостероїди, відкладати заплановане їх скасування. Пацієнти з ХОЗЛ повинні продовжувати звичайну терапію. Загострення ХОЗЛ має лікуватися відповідно до індивідуального плану, не слід нічого змінювати при переході на «рятувальні» антибіотики та кортикостероїди. Пацієнти не повинні починати прийом профілактичних антибіотиків для зниження ризику [24]. Згідно з канадськими настановами пацієнтам із ХОЗЛ, у яких розвинулася COVID-19, рекомендовано продовжити звичайну інгаляційну підтримувальну терапію, а загострення ХОЗЛ слід лікувати преднізолоном, якщо це необхідно, незалежно від того, чи спричинено загострення SARS-CoV-2 [25].

Щоби знизити ризик розвитку загострень і гіршого результату COVID-19, настійно рекомендовано пацієнтам, які все ще курять, кинути [24].

Пацієнти, які застосовують методи очищення дихальних шляхів, повинні продовжувати їх використовувати, але при цьому вживати додаткових запобіжних заходів для захисту членів сім'ї, оскільки індукування мокротиння може генерувати інфекційні аерозолі. Запобіжні заходи також рекомендовані тим, хто отримує неінвазивну вентиляцію в домашніх умовах, оскільки це також потенційно інфекційна процедура, яка генерує аерозоль. Згідно з британськими посібниками, використання небулайзерів не потрібно вважати процедурою, яка генерує вірусний аерозоль, їх можна використовувати як і раніше, оскільки аерозоль надходить із рідини в камері розпилювача й не переносить вірусні частки від пацієнта [24]. Утім, згідно з GOLD, розпорощення підвищує ризик утворення крапель і передачі захворювання [26]. Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) повідомляють, що небулайзер може генерувати інфекційні аерозолі, проте неясно, чи є зв'язок між небулайзерною терапією й інфекцією наслідком розповсюдження інфекційних частинок, чи тісного контакту між пацієнтом і медичним працівником [27].

За рекомендаціями GOLD, у періоди високої поширеності COVID-19 спірометрію варто проводити тільки в пацієнтів, яким потрібна термінова діагностика ХОЗЛ, та/або для оцінювання функції легень перед інтервенційними процедурами або операцією.

Факівці Британського торакального товариства (BTS) розробили онлайн-ресурси з легеневої реабілітації (ЛР) для пацієнтів на період, поки особисті прийоми неможливі, а також збірник матеріалів для хворих, які перенесли COVID-19 [26].

Потрібно забезпечити видачу кожному пацієнту не менш як 30-денного запасу ліків. В ідеалі в пацієнтів із ХОЗЛ має бути забезпечено ефективне використання як інгаляторів, так і пероральних препаратів. Хоча відомо, що інгаляційні кортикостероїди збільшують ризик пневмонії, немає жодних доказів того, що вони збільшують ризик COVID-19. Тому пацієнтам із ХОЗЛ рекомендується продовжувати прийом пероральних та інгаляційних кортикостероїдів під час пандемії COVID-19 [21].

За потреби слід застосовувати кисневу терапію відповідно до стандартних рекомендацій. Терапію киснем варто проводити в добре провітрюваних приміщеннях і, якщо змога, далеко від членів сім'ї [22]. У лікарнях кисень слід застосовувати в приміщеннях із негативним тиском із використанням бактеріального фільтра та повнолицевої маски. Спочатку потрібно надіти маску, а потім увімкнути прилад. Завершуючи процедуру, спочатку необхідно вимкнути прилад, а потім зняти маску. Фільтри слід замінювати щонайменше раз на 24 год [28].

Пацієнти з ХОЗЛ, які перенесли пневмонію, спричинену COVID-19, потребують ЛР, до якої варто включати фізичні тренування (дихальна гімнастика, тренування дихальної мускулатури за допомогою тренажерів, за відсутності ресурсів для повноцінної реабілітації – щоденні прогулянки впродовж 30 хв (або 4 км) і скандинавська ходьба), психологічну підтримку, навчання, нутритивну підтримку, медикаментозну терапію бронхолітиками та/або інгаляційними кортикостероїдами за призначенням лікаря. Тривалість відновлення індивідуальна й залежить від стану пацієнта, ступеня тяжкості ХОЗЛ; зазвичай вона становить від 4 до 10 тиж [29].

Останніми роками методи ЛР стали стандартним доповненням до медикаментозної терапії в осіб із захворюваннями легень. За ЛР поліпшується якість життя пацієнтів, зменшується задишка, підвищується толерантність до фізичного навантаження та виживаність. Спочатку методи ЛР розроблялися для пацієнтів, які страждають на ХОЗЛ, але при подальшому вивченні встановлено, що ті самі принципи придатні при інших захворюваннях легень. Нині неможливо уявити надання повноцінної медичної допомоги при захворюваннях легень без застосування ЛР.

Метою ЛР у пацієнтів із ХОЗЛ, які перенесли пневмонію, зумовлену COVID-19, є поліпшення дихальної функції, полегшення симптомів, зниження можливої тривожності, депресії та ймовірності ускладнень, нормалізація роботи дихальної та скелетної мускулатури, нутритивного статусу. Критерієм оцінки стану пацієнта перед ЛР є його загальний клінічний стан, особливо функціональний, включаючи функцію дихання, кардіологічний статус, фізичну активність. Необхідно звертати увагу на стан дихальної системи, зокрема функціональну активність легень, амплітуду роботи діафрагми. Важливо оцінювати патологію серцево-судинної системи, систему кровообігу та нутритивний статус пацієнта.

При ковідному ураженні легень відбувається пошкодження альвеол, тому для поліпшення вентиляційної здатності легень, зменшення перфузійних порушень і зниження дихальних об'ємів необхідно вплинути на інспіраторну мускулатуру (ІМ). Головне в тренувальних вправах – вплив на всі механізми респіраторної системи. Впливаючи на патерн дихання, можна зменшити навантаження на альвеоли за рахунок зниження опору в бронхах і поліпшення вентиляції. Особливо це важливо для пацієнтів, яким доводиться перебувати в проп-позиції, при якій страждає ІМ. Для відновлення дихальних м'язів можна використовувати вправи, спрямовані на тренування діафрагми: діафрагмальне дихання, вправи з тренуванням вдиху, який необхідно робити досить довгим (на раз-два-три) для поліпшення вентиляції, та видиху з невеликим опором через зімкнуті губи (на раз-два-три-чотири) [30]. При використанні тренажерів (Threshold IMT, Respironics, США; Powerbreathe Classic i Plus, Gaiam Ltd, Велика Британія), за допомогою яких розвивається ІМ, поліпшується та відновлюється функція легень, виявляється інтенсивніший вплив на відновлення вентиляційної здатності легень [31]. Найпоширеніший підхід до тренування дихальних м'язів – використання ІМ із пороговим навантаженням на струс-м'язи. При використанні пристрою, обладнаного пружиною та клапаном, дається дозоване навантаження. Клапан відкривається тільки тоді, коли інспіраторний тиск, що створюється пацієнтом, перевищує опір пружини, видих відбувається безперешкодно через експіраторний рухливий клапан. У тренажерах створюється ступеневий опір, який поступово, в міру тренування, можна посилювати. При виконанні вправ збільшується життєва ємність легень і поліпшується їхня функція. У ході проведення різних досліджень із вивчення ефективності застосування ІМ використовувалися або тільки тренінг ІМ, або він доповнювався тренуванням тіла. Метааналіз

досліджень ІМ у пацієнтів із ХОЗЛ при порівнянні з плацебо або низьким (<30%) опором демонструє істотне збільшення сили й витривалості дихальних м'язів. Окрім того, в дослідженнях показано суттєві та клінічно значущі зниження задишки в по-буті та збільшення показників пікового дихального потоку. Покращення також продемонстровано за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою [29]. При ЛР відбувається вплив не тільки на ІМ, а й на експіраторну мускулатуру, яка починає активізуватися наступною.

Через патологічний запальний процес у результаті розвитку вірусної пневмонії та відкладення фібрину в альвеолах одного інспіраторного тренінгу недостатньо. Патологічний процес зачіпає численні структури легень, при цьому для відновлення їхньої вентиляційної здатності та зменшення фіброзних змін ефективно використовувати високочастотну осциляцію грудної клітки спільно з компресією. Цей метод поєднує в собі механічний вплив високочастотної вібрації та компресії, в результаті чого відновлюється дренажна функція легень і поліпшується кровопостачання. Ця методика не тільки сприяє посиленню відходження мокротиння за рахунок вібраційного впливу, але й поліпшує функціональний й об'ємні показники легень за рахунок компресійного впливу позитивним тиском; також спостерігається вплив на вентиляцію в альвеолах, що показано в дослідженнях А. Nicoloni та співавт. і R. Gloeck і співавт. [32]. У декількох міжнародних дослідженнях отримано позитивні результати щодо впливу на дренажну функцію легень завдяки поліпшенню муколітарного кліренсу та функціональним змінам легень, безпека цього пристрою оцінена також у хворих із дихальною недостатністю. Вібраційно-компресійний апарат складається з жилета, з'єданого двома трубками з генератором повітряного тиску. Генератор швидко нагнітає та випускає повітря з жилета. За рахунок цієї зовнішньої сили грудна клітка послідовно стискається та розслабляється. Частота циклу задається за допомогою ручного налаштування приладу, але для пацієнтів із коронавірусною пневмонією важливими є значуща компресія й вібрація (хоча максимальні показники в приладах досить безпечні), а при іншій патології легень насамперед важлива вібрація. Протипоказаннями для вібраційно-компресійної терапії є підозра на тромбоемболію та бульозну емфізему легень, тому перед реалізацією реабілітаційної програми обов'язково має бути виконана комп'ютерна томографія легень.

Важливим етапом реабілітації є відновлення рухової активності скелетної мускулатури, особливо верхньої групи, яка взаємодіє з дихальною мускулатурою. Крім того, при тяжкому перебігу пневмонії чи тривалому перебуванні в стаціонарі (понад 10 днів) виникає необхідність у відновленні сили скелетної мускулатури [33]. Пацієнти стрімко втрачають м'язову силу, для відновлення необхідно тренувати скелетні м'язи. При цьому можна використовувати гантелі, обважнювачі, степери, велоергометри та тредміл. Під час тренування необхідно робити акцент на дихання, а всі вправи виконувати повільно, з тривалим вдихом і видихом з опором.

Використання методів ЛР, спрямованих на поліпшення кровообігу, вентиляційно-перфузійних відносин і відновлення роботи скелетної мускулатури, є надзвичайно важливим для пацієнтів із ХОЗЛ, які перенесли пневмонію, пов'язану з коронавірусною інфекцією. При цьому що раніше починаються реабілітаційні заходи, то менше наслідків для хворого. При застосуванні різних методів ЛР поліпшується вентиляційно-перфузійна здатність легень, зменшуються симптоми. Не викликає сумнівів, що ЛР є важливим методом відновлення пацієнтів із ХОЗЛ, які перенесли COVID-19.

Для запобігання ускладненням захворювання та з урахуванням різноманітності патологічних процесів як у легенях, так і в інших органах і системах пацієнт потребує спостереження протягом 1 року [34]. Подальший пошук нових підходів і можливостей лікування та реабілітації цієї категорії хворих має суттєве клінічне значення.

Список літератури знаходиться в редакції.



# Серратіонептидаза як протизапальний та фібринолітичний засіб при COVID-19

**Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), стала суттєвою загрозою для громадського здоров'я. З огляду на високі показники смертності при COVID-19 існує нагальна потреба пошуку дієвих препаратів, здатних протидіяти вірусу, зменшувати тяжкість перебігу хвороби та покращувати прогноз (Altay et al., 2020). В умовах пандемії переосмислення і використання добре відомих препаратів набуло переваги над пошуком нових медикаментів. Зокрема, серратіонептидаза (СП) може бути корисним ад'ювантом в лікуванні COVID-19.**

За даними досліджень, кашель (поряд із лихоманкою) є одним із провідних симптомів COVID-19, що спостерігається в 76% пацієнтів (Huang et al., 2020). Інші автори називають кашель найчастішим симптомом (40,1%) у пацієнтів з помірно тяжким перебігом COVID-19 (Kim et al., 2020), у зв'язку з чим складно недооцінити роль муколітичної та бронходилатуючої терапії у зменшенні смертності від коронавірусної інфекції (Fagoor et al., 2020).

Протеолітичні ферменти використовуються в лікуванні низки нозокоміальних, вірусних і резистентних інфекцій у зв'язку з хорошими показниками безпеки й переносимості, а також синергічно дією з деякими іншими медикаментами (Uma Maheswari et al., 2016). Переваги ферментних засобів – потужне зв'язування з молекулярною мішенню, висока специфічність та здатність зумовити перетворення молекул-мішеней (Reshma, 2019). **Оскільки протеолітичні ферменти можуть контролювати надходження вірусів до макроорганізму, їхню реплікацію і проникнення до клітин, вони можуть застосовуватися в лікуванні COVID-19 (Gioia et al., 2020).** Так, СП запропоновано як терапевтичний засіб при COVID-19 (Holloway et al., 2020; Kobakova et al., 2020).

Серратіонептидаза має не лише муколітичні, а й протизапальні, антимікробні, антитромботичні та фібринолітичні властивості; вона протягом тривалого часу успішно застосовується в клініці. Ці властивості обґрунтовують доцільність її застосування при COVID-19 з метою зменшення тяжкості хвороби, запобігання її прогресуванню та мінімізації ризику ускладнень і смерті.

## Серратіонептидаза як протизапальний препарат при COVID-19

Протизапальну дію СП було виявлено наприкінці 1960-х років (Gupte, Luthra, 2017; Tiwari, 2017; Jadhav et al., 2020). Цей препарат широко застосовується для лікування болю та запалення при хворобах суглобів, спортивних травмах, розтягненнях і розривах зв'язок, синуситах, оториноларингологічних патологічних станах (Mazzone et al., 1990), середніх отитах (Bellussi et al., 1984), хронічних захворюваннях легень (Nakatani et al., 2003), бронхітах, у постопераційному періоді різноманітних втручань (Mazzone et al., 1990; Klein, Kullich, 2000; Tiwari, 2017).

Здатність СП протидіяти запаленню ґрунтується на спроможності цієї речовини зменшувати вміст запальних цитокінів, а також молекул адгезії, запобігаючи в такий спосіб міграції клітин запалення до місця ураження (Tiwari, 2017). Відомо, що СП притаманні кращі показники безпеки, ніж нестероїдним протизапальним препаратам (НПЗП), здатність діяти синергічно з останніми (Tiwari, 2017). Додатково пришвидшують усунення запального процесу протинабряжковий та фібринолітичний вплив СП (Mazzone et al., 1990).

Як уже зазначалося, СП зменшує кількість нейтрофілів у пацієнтів з респіраторними хворобами (Nakatani et al., 2003). Своєю чергою, зниження кількості нейтрофілів зумовлює зменшення вмісту еластази – серинових протеаз, яка вивільняється активованими нейтрофілами в процесі захисту від білків патогена (Thierry, 2020). Еластаза

здатна зумовлювати надмірне всмоктування рідини в легенях, що спричиняє зневоднення слизу та зменшує ефективність мукоциліарного кліренсу.

Іншими несприятливими ефектами еластази є утворення активних форм кисню, підвищення проникності легеневого бар'єра й активація синтезу прозапальних цитокінів, у зв'язку з чим **інгібування еластази за допомогою серратіонептидази може сприяти пригніченню цитокінового шторму** – причини гострого ушкодження легень при COVID-19, а також поліпшувати рух ворсинок війчастих клітин і зменшувати гіперсекрецію бронхіального слизу (Thierry, 2020).

У патогенезі ускладнень COVID-19 та прогресуванні цієї хвороби значна роль належить запальним цитокінам, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6) (Cummings et al., 2020; Hojo et al., 2020; Wang J. et al., 2020). Різне підвищення рівня IL-6 супроводжує гострий респіраторний дистрес й асоціюється з тяжким перебігом хвороби, несприятливим прогнозом (Giamarellos-Bourboulis et al., 2020; Han et al., 2020). Закономірно, що зниження вмісту IL-6 здатне запобігти гострому ушкодженню легень (Goldman et al., 2014; Pelaia et al., 2020).

У дослідженні *in vitro* була доведена здатність серратіонептидази інгібувати активність IL-6 у макрофагах людини (Jaiswal, Mishra, 2018), а в ході інших випробувань виявлено спроможність серратіонептидази пригнічувати прозапальні цитокіни, а також вивільнення брадикініну, серотоніну й гістаміну (Gupta et al., 2017; Malshe, 2000).

## Потенціал серратіонептидази при коагулопатії і тромботичних ускладненнях

У пацієнтів із COVID-19 спостерігаються підвищення рівня фібриногену та зниження вмісту антитромбіну, які асоціюються з тяжкістю перебігу, смертністю й прогнозом (Tang et al., 2020). Розвиток тромбозу зі значним підвищенням вмісту D-димерів і продуктів деградації фібрину/фібриногену є однією із провідних причин серцево-судинних ускладнень COVID-19 (Connors, Levy, 2020). Слід зауважити, що продукти деградації фібрину беруть участь у внутрішньосудинному згортанні крові – одному з елементів патогенезу гострого респіраторного дистрес-синдрому (Kipshidze et al., 2020).

Фібринолітичне лікування за допомогою СП запропоновано застосовувати як компонент лікування COVID-19 (Lechowicz et al., 2020). СП характеризується високою афінністю до субстрату та потужними фібринолітичними властивостями (Kotb, 2013). Так, СП здатна сприяти руйнуванню згортків крові й атеросклеротичних бляшок, знижуючи ризик інсульту, атеросклерозу та тромбоемболії (Mazzone et al., 1990).

Поєднання фібринолітичних властивостей серратіонептидази з іншими сприятливими ефектами цього ферменту (протеолітичним, антифібротичним, протизапальним, антиатеросклеротичним, антиоксидантним) забезпечує серратіонептидазі переваги у зменшенні тяжкості судинних ускладнень COVID-19 (тромбозу, коагулопатії).

## Потенціал серратіонептидази в протидії окисному стресу

До позалегенових ускладнень COVID-19 належать гострі ушкодження печінки та серця, гостре запалення кишечника, гострі неврологічні розлади. Зазначені стани можуть спричинити сепсис і поліорганну недостатність, яким притаманний незадовільний прогноз (Wang et al., 2020; Xu et al., 2020). Важливою ланкою патогенезу таких ускладнень є різке порушення балансу окисного стресу й антиоксидантного захисту на тлі надмірної системної запальної відповіді (Henderson et al., 2020). Серинові протеази, в т. ч. СП, здатні протидіяти вільним радикалам (Davies, 1986; Srivastava et al., 2017). Саме тому **антиоксидантна активність може бути ще одним підґрунтям**

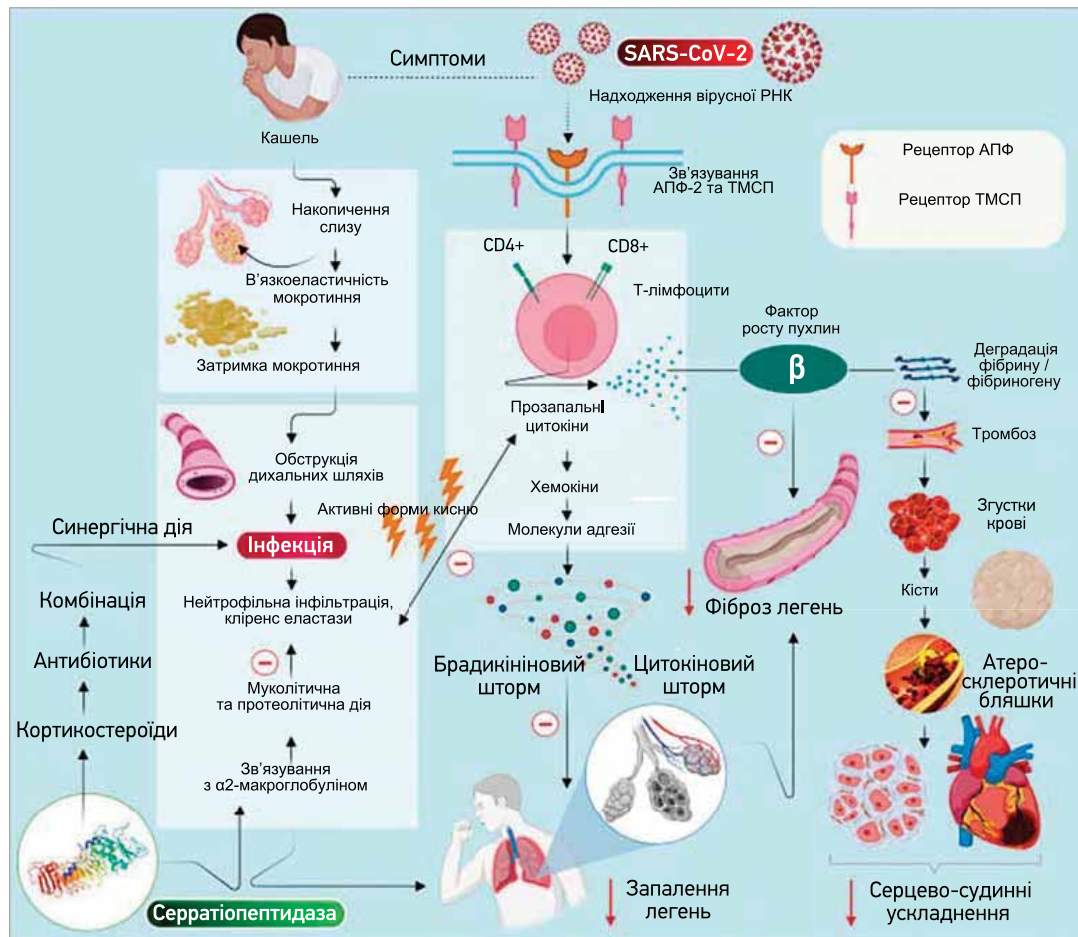


Рис. Схема потенційного впливу серратіонептидази на інфекційний процес, імунітет і запалення при COVID-19

Примітки: АПФ-2 – ангіотензинперетворювальний фермент; ТМСП – трансмембранна серинова протеаза.



протекторного впливу серратіопептидази на тканини та здатності цього препарату запобігати ускладненням COVID-19.

## Синергічна з антибіотиками та кортикостероїдами дія серратіопептидази

Ризик вторинної бактеріальної інфекції при COVID-19 збільшує сумарний запальний тягар, який лягає на пацієнта. Приєднання таких інфекцій збільшує імовірність розвитку ускладнень та смерті (Fu et al., 2020). СП властива синергічна дія з низкою класів антибіотиків: пеніцилінами, цефалоспорином, фторхінолоном та тетрациклінами (Maheshwari et al., 2006). Здатність СП усувати інфекції продемонстрована на тваринній моделі стафілококової інфекції (Mecikoglu et al., 2006). Додавання СП до антибіотиків і протизапальних засобів покращує лікування запального процесу (Sannino et al., 2013).

Продемонстровано, що СП покращує всмоктування антибіотиків і запобігає утворенню бактеріальних біоплівочок у тканинах легень пацієнтів, яким проводилися торакотомія (Koyama et al., 1986). В експерименті на щурах поєднання СП із левофлоксацином продемонструвало потужну антимікробну дію щодо *Staphylococcus aureus* і здатність знижувати резистентність бактерій за рахунок пригнічення утворення біоплівочок.

**Автори дослідження дійшли висновку, що синергічна дія серратіопептидази та антибіотика підвищує ефективність лікування і дозволяє зменшити дозу антибактеріального засобу** (Gupta et al., 2017). За допомогою доклінічних досліджень виявлено здатність СП підвищувати рівень антибіотика цефотіаму в легенях при пневмонії (Ishihara et al., 1983) та підгострому бронхіті (Kase et al., 1982), а також підсилювати антибактеріальний вплив ампіциліну, цефалексину, міноцикліну в разі стафілококових інфекцій ясен (Aratani et al., 1980).

Водночас повідомлено про синергічний ефект СП і кортикостероїдів метилпреднізолону та дексаметазону (Murugesan et al., 2012), які здобули визнання лікарів як засіб лікування COVID-19 (Tomazini et al., 2020). У разі гострого респіраторного дистресу кортикостероїди покращують оксигенацію, зменшують потребу в штучній вентиляції легень та знижують смертність (Steinberg et al., 2006). Однак високі дози чи тривале застосування кортикостероїдів можуть зумовити надмірну імуносупресію та асоційоване з нею підвищення смертності. Отже, при прогресуванні патологічного процесу від запалення до фіброзу побічні ефекти протизапальних засобів можуть переважати над сприятливим впливом.

Що стосується серратіопептидази, то цей препарат безпосередньо не взаємодіє з ліпооксигеназами – головною мішенню НПЗП, унаслідок чого характеризується відсутністю притаманних останнім побічних ефектів і синергізмом із НПЗП. Здатність серратіопептидази діяти синергічно з метилпреднізолоном і дексаметазоном свідчить про потенціал серратіопептидази обмежувати респіраторний дистрес, а також зменшувати потребу в штучній вентиляції легень (Murugesan et al., 2012).

## Серратіопептидаза може протидіяти фіброзу легень, асоційованому з COVID-19

Фіброз легень – частий наслідок COVID-19 (Lechowicz et al., 2020), при якому спостерігаються активація фактора росту пухлин  $\beta$  і матриксних металопроїназ, проліферація фібробластів, накопичення колагену та позаклітинного матриксу. Ушкодження епітелію альвеол, паренхіми легень та легневих капілярів, що з'явилися внаслідок цього, можуть зумовити утруднення дихання та дихальну недостатність (MacLaren, Stringer, 2007). Фактор росту пухлин  $\beta$  також сприяє продукуванню активних форм кисню.

Здатність серратіопептидази пригнічувати фактори росту, в т. ч. фактор росту



**Оксана Михайлівна Цімбота, головний позаштатний пульмонолог Закарпатської області, завідувачка COVID-центру Закарпатської області клінічної лікарні ім. А. Новака:**

– Медична спільнота не очікувала такої драматичної глобальної проблеми, як пандемія COVID-19, тому в умовах швидкого наростання захворюваності та високої смертності лікарям довелося переосмислювати наявні на фармацевтичному ринку препарати з іншими показаннями, щоб за патогенетичною дією підібрати ті, що могли б допомогти пацієнтам вистояти в боротьбі з новим коронавірусом. Широкий спектр ефектів серратіопептидази – протизапальний, фібринолітичний, антиоксидантний, антифібротичний – обумовлює доцільність призначення цього препарату при низці патологічних станів з ураженням легень, у т. ч. при COVID-19 та постковідному синдромі.

На жаль, через свою біологічну природу та гідрофільність СП схильна до високого ризику ферментативної деградації у шлунково-кишковому тракті та має низьку проникність у кишечнику, а оптимальним рН для виходу СП і збереження її ферментативної активності є рН >6,5. Саме тому всі ці фактори вимагають не тільки захистити СП від руйнування в шлунково-кишковому тракті, а й забезпечити її доставку в системний кровоток через відділи тонкого кишечника для збереження максимальної ферментативної активності. Саме контрольоване вивільнення СП є життєво важливим підходом для збереження максимального

## Комент р експертів

ефекту терапевтичного дозування. В нашому центрі ми призначаємо препарат Мовіназа® (компанія «Мові Хелс ГмбХ», Швейцарія), адже він має подвійний захист діючої речовини та спеціальну систему контрольованої доставки СП до відділів тонкого кишечника для збереження високої ферментативної активності.

У терапевтичній практиці нашого COVID-центру ми призначали препарат Мовіназа® постковідним хворим на декілька місяців у такому режимі: 20 мг 3 р/добу протягом 1-го місяця та 10 мг 3 р/добу протягом подальших 3 місяців.



**Оксана Леонідівна Побережець, доцент кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету**

**ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук, лікар-пульмонолог вищої категорії:**

– При застосуванні препарату Мовіназа® (30 мг/добу) в комплексному лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ у фазі загострення було доведено скорочення термінів лікування, покращення перебігу захворювання, полегшення виділення мокротиння. Було відзначено значне покращення стану в короткі терміни лікування.

У пацієнтів із ХОЗЛ, які продовжували прийом Мовінази (30 мг/добу) впродовж тривалого терміну (30-60 днів), спостерігалася значна позитивна динаміка в попередженні розвитку пневмофіброзу.

У хворих, які після перенесеної COVID-19 продовжували прийом Мовінази (30 мг/добу) з 1-го дня захворювання і до 1-2 місяців, відзначалася значно менша кількість випадків розвитку фіброзу легень.



**Ярослава Олександрівна Безпала, лікар загальної практики – сімейної медицини КНП «Зінківський ЦПМСД»:**

– Давно відомо, що застосування серратіопептидази (Мовіназа®) сприяє позитивній динаміці перебігу інфекційних захворювань дихальних шляхів. Особливо слід наголосити на антифібротичній дії препарату, адже фіброз легень є одним з найнебезпечніших наслідків COVID-19 у пацієнтів, які вижили. Крім того, фіброз може бути наслідком будь-якого запального процесу в легенях. Порівняння комп'ютерних томограм органів грудної клітки свідчить, що у хворих, яким було призначено препарат Мовіназа®, на 25% рідше спостерігалися фібротичні зміни тканини легень, ніж у пацієнтів, котрі не приймали його. Також ми помітили хорошу переносимість терапії препаратом Мовіназа®; таблетка має подвійний захист і не містить лактози, що також є важливою перевагою над іншими препаратами серратіопептидази.

Крім того, дуже важливою є синергічна дія препарату Мовіназа® з антибіотиками: при їхньому одночасному застосуванні період амбулаторного лікування скорочувався на 3 дні. При лікуванні гострих форм COVID-19 в амбулаторних умовах препарат Мовіназа® призначають у дозі 20 мг 2 р/добу впродовж 20 днів.

пухлин  $\beta$ , у поєднанні з антиоксидантною дією та зниженням експресії прозапальних цитокінів, хемокинів, молекул адгезії (Fadl et al., 2013; Gupta et al., 2017; Jaiswal and Mishra, 2018) є свідченням потенціалу цієї молекули в лікуванні фіброзу легень.

## Дози, безпека та побічні ефекти серратіопептидази

Серратіопептидаза зазвичай добре переноситься, а побічні ефекти є рідкісними. СП розповсюджується тканинами та стає біодоступною у плазмі й лімфі після зв'язування з  $\alpha$ -2-макроглобуліном. СП не є алер-

генною і зберігає свою ферментну активність на системному та клітинному рівнях впродовж 1 години.

Дози серратіопептидази у більшості клінічних досліджень варіюють від 10 до 60 мг/добу натще. Тривалість застосування зазвичай становить 2-4 тижні (за лежко від мети).

На рисунку наведено ймовірні механізми впливу СП на продукцію слизу, інфекцію, запалення та імунітет у контексті COVID-19. СП може бути багатообіцяючим засобом у лікуванні COVID-19 у зв'язку з імуномодулювальними, протизапаль-

ними, муколітичними, антифібротичними, антитромботичними, противірусними та фібринолітичними властивостями.

Важливо, що серратіопептидаза – відомий, доступний, природний препарат з хорошою переносимістю.

Sharma C. et al. Serratiopeptidase, a Serine Protease Anti-Inflammatory, Fibrinolytic, and Mucolytic Drug, Can Be a Useful Adjuvant for Management in COVID-19. Front Pharmacol. 2021; 12: 603997.

Підготувала Лариса Стрільчук

**МОВІНАЗА®**

**МОВІНАЗА® - подвійний захист для ензимотерапії запалення та набряків з фібринолітичною дією<sup>1</sup>**

Спеціальна система контрольованої доставки діючої речовини (серратіопептидази) еудрагіт<sup>1,7</sup>

Таблетка вкрита кишковорозчинною оболонкою

Шлунок<sup>1</sup>

Ph 1-2

Дванадцятипала кишка

Ph 5,5

Вихід мікрогранул

Вихід серратіопептидази

Ph 6-7

Кожна гранула вкрита кишковорозчинною оболонкою

Тонкий кишківник<sup>1</sup>

Для забезпечення високої ферментативної активності в місці запалення та набряку<sup>1,7</sup>

- Перешкоджає утворенню фіброзної тканини<sup>1,2</sup>
- Розщеплює фібринові волокна<sup>1,3,4</sup>
- Гідролізує брадікінін та інші медіатори запалення: гістамін, серотонін<sup>1</sup>
- Доведений синергізм дії з антибіотиками, кортикостероїдами, НПЗП<sup>5,6</sup>

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОВІНАЗА® - 10 мг, МОВІНАЗА® - 20 мг. 2. Фіброзна тканина – мається на увазі рубцева тканина, спайки. 3. «Serratiopeptidase: a systematic review of the existing evidences» Shivanibhagat et al. International Journal of Surgery 11 (3), 2013 209-217. 4. Фібринові волокна – мається на увазі фібрин. 5. «The role of serratiopeptidase in the resolution of inflammation» Manjiv Thwari. Asian journal of pharmaceutical sciences. 2017 12(3): 209-215. 6. «Serratiopeptidase, a Serine Protease Anti-Inflammatory, Fibrinolytic, and Mucolytic Drug, Can Be a Useful Adjuvant for Management in COVID-19» Charu Sharma, et al. Front Pharmacol. 2021 Jun 20; 12: 603997. 7. «Міжмакромолекулярне взаємодіявання з частинками еудрагіт» як новий принцип створення мікрокапсулюючих пероральних систем доставки лікарств: Руслан Брагінков, Мустафа, Казанський державний медичний університет. 2016 №1. Інформація надана в скороченому вигляді. Повна інформація про застосування та повний перелік протипоказань і побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. РПД МОЗ України РПД/11619/01/01, ЦД/11619/01/02.

ТОВ «Мові Хелс» 03191 Україна, м. Київ, пр-т Академіка Глушкова, 12-а. Тел.: (044) 500-71-40  
www.movi-health.com.ua



# Особливості клінічного перебігу гострого риносинуситу при COVID-19

19-22 вересня відбувся XIII з'їзд оториноларингологів України. Значний інтерес науковців зумовило актуальне наразі питання щодо особливостей порушення функцій з боку ЛОР-органів у пацієнтів, хворих на COVID-19. У рамках заходу свою доповідь представила завідувачка кафедри оториноларингології, доктор медичних наук, професор Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ) **Юлія Валеріївна Дєєва**, висвітливши механізми порушення нюхового сприйняття та обґрунтувавши частоту появи цього симптому залежно від тяжкості перебігу захворювання. Дані базуються на аналізі роботи КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» та іноземних досліджень.



Ю.В. Дєєва

Коронавірусна хвороба, збудником якої є вірус SARS-CoV-2, була вперше виявлена в Китаї (м. Ухань) та швидко поширилася світом, спричинивши довготривалу пандемію. Всесвітньою організацією охорони здоров'я це захворювання визнано як глобальна надзвичайна ситуація. Не залишилася осторонь проблеми всесвітнього інфекційного процесу і Україна. В нашій державі за період із 25 березня 2020 р. і донині на COVID-19 захворіли 2,45 млн людей, серед яких 381 тис. – мешканці Києва та Київської області. Згідно з офіційними даними, летальність складає 2,38%, хоча в лікарів, епідеміологів і науковців існують сумніви щодо достовірності таких цифр. Наразі повну вакцинацію пройшли лише 11,5% населення, що є украй низьким показником для досягнення колективного імунітету й ефективної боротьби з вірусом.

КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» першою розпочала приймати хворих на COVID-19 і дотепер має статус головної коронавірусної лікарні. За період пандемії кількість ліжок для COVID-позитивних пацієнтів зростає до 430 до 650, до серпня було проліковано >6,5 тис. хворих, під час підвищення захворюваності заповненість ліжок становила >90%. Станом на 19 вересня 2021 р. заповненість ліжок складає 41%; цей показник зріс на >20% порівняно із серпнем, що свідчить про стрімке поширення коронавірусної інфекції в Україні.

Наведено статистику пацієнтів, пролікованих у ЛОР-відділенні КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» (табл. 1). Загальна кількість осіб, хворих на COVID-19, що підтверджено методом ПЛР, а також госпіталізованих до ЛОР-відділення, становить 146. Відповідно до тяжкості перебігу захворювання (за наявними симптомами) їх розподілено на 3 групи.

## Симптоми

До провідних клінічних проявів належать лихоманка, сухий кашель та задишка. В деяких інфікованих захворювання супроводжується також головним болем, міалгією, світлобоязню, болем у горлі тощо (табл. 2). Вхідні ворота для інфекції – слизова оболонка носової порожнини.

Згідно з дослідженнями німецьких учених (2020), проведеними Sana Kliniken Ostholstein (Ольденбург, Німеччина), метою яких стало висвітлення організації боротьби з COVID-19 у Німеччині, частота скарг при коронавірусній інфекції складала відповідно до даних, наведених у таблиці 3.

Інформацію щодо частоти назальних симптомів (у %) в КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» та інших країнах продемонстровано в таблиці 4.

У КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» >75% госпіталізованих пацієнтів мали двобічну пневмонію, підтверджену на комп'ютерній томографії. У пацієнтів, котрі лікувалися амбулаторно, значно частіше розвивалися назальні симптоми – обструкція та ринорея. Це є переконливим аргументом стосовно того, що легка форма коронавірусної інфекції перебігає у вигляді гострого риносинуситу.

## Дизосмія при COVID-19: різниця в отриманих даних

Згідно з дослідженнями іранських учених, під час онлайн-опитування 10069 осіб, які отримали ПЛР-позитивний результат на коронавірус і знаходилися на самоізоляції, у 23% осіб спостерігалася аносмія або гіпосмія, при цьому 12,71% пацієнтів з такими симптомами згодом були госпіталізовані для надання стаціонарної допомоги. У Кореї частота дизосмії у хворих із легкою формою (3191 амбулаторно пролікована особа) складала 15,3%.

За даними КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», порушення смаку та нюху відзначалося в 49% госпіталізованих пацієнтів, майже половина з яких скаржилася на раптовий початок нюхової дисфункції, що з'являлася

на 3-4-ту добу від початку виникнення клінічних проявів і не відповідала на лікування назальними судинозужувальними препаратами.

Існують симптоми, що є абсолютно однаковими для COVID-19 і гострого вірусного риносинуситу (табл. 5), проте дизосмії за інфекції COVID зустрічаються значно частіше, ніж при інших вірусних захворюваннях. COVID-19-асоційований риносинусит має типовий перебіг (як і в разі інших вірусних інфекцій). Єдиною особливістю, за даними вітчизняних та іноземних джерел, є підвищена частота появи дизосмії порівняно з іншими вірусними риносинуситами. При коронавірусній інфекції преvalюють нейро-сенсорні (розлади сприйняття) або змішані порушення, на відміну від інших риносинуситів, які характеризуються кондуктивними (розлади проведення) порушеннями. Використання назальних деконгестантів дозволяє диференціювати генез гіпо- чи аносмії, оскільки при нейро-сенсорному порушенні ці препарати будуть неефективними.

За спостереженнями лікарів КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», пацієнти, які отримували під час лікування дексаметазон,

відзначали відновлення нюхових функцій швидше. Як при сенсорній пригніченості, так і за дизосмії цього ж характеру дексаметазон є досить ефективним. У пацієнтів, у котрих нюхова функція не відновлювалася протягом 5 міс, вона зазвичай згодом не покращувалася.

## Патогенез нюхової дисфункції

Під час низки досліджень було виявлено патогенетичний механізм порушення нюхових функцій. Це пов'язано з ангіотензинперетворювальним ферментом-2 (АПФ-2), який розташований на вільчатої епітелії та келихоподібних клітинах слизової оболонки носа і є рецептором до SARS-CoV-2. Реплікація вірусу відбувається в носовій порожнині, про що свідчать найвищі вірусні титри. Крім того, група коронавірусів чинить нейротропну дію щодо нюхового нерва. Рецептори АПФ-2 не є тканинспецифічними; вони знаходяться в багатьох органах (у серці, нирках, легенях, тонкій кишці, щитоподібній залозі, гладком'язових волокнах судин, у низькій кількості – в жировій та нервовій тканинах). Слизова оболонка носоглотки та епітелій легень

є першими гістологічними структурами, на які потрапляє вірус.

Відомо, що АПФ-2-рецептори в нюховій зоні локалізуються здебільшого на підтримувальних і базальних клітинах та відсутні в нюхових нейронах. Назальний респіраторний епітелій має значно вищу експресію АПФ-2, ніж респіраторний епітелій трахеї та легень. Доведено, що в пацієнтів з гіпотиреозом частота COVID-асоційованих дизосмії є утричі вищою, ніж у людей з еутиреозом.

Існують теорії, які припускають появу дизосмії у COVID-позитивних пацієнтів:

- перенасичення ангіотензином-2 та подальший автотоксичний ефект;
- мікротромбоз і подальша гіпоксія клітин унаслідок ушкодження судинної стінки;
- руйнування вірусом підтримувальних клітин нюхової зони;
- автономне ушкодження нервових клітин і транспорт через нюхову зону до головного мозку;
- ушкодження щитоподібної залози, внаслідок чого з'являється гіпотиреоз, що сприяє зменшенню регенераторних властивостей нюхової зони;
- набряк слизової оболонки носа внаслідок ендотеліальної дисфункції судин.

Публікація італійських учених, що базується на МРТ-дослідженні головного мозку хворих на COVID-19, проведеному на 2-гу добу від початку захворювання, доводить нейротропізм коронавірусу людини. На МРТ-зображенні головного мозку з контрастуванням у режимі відновленої інверсії у правій звивині кори головного мозку було виявлено гіперінтенсивність, яка також спостерігалася в нюхових цибулинах.

Деякі дослідження доводять, що аносмія при COVID-19 відрізняється від аносмії, зумовленої іншими етіологічними чинниками. Наприклад, у пацієнтів з COVID-19 нюх відновлюється протягом декількох тижнів (набагато швидше, ніж за інших вірусних інфекцій, які безпосередньо уражають нюхові сенсорні нейрони). При таких інфекціях відновлення може тривати місяцями. Крім того, багато вірусів спричиняють тимчасову втрату нюху, яка пов'язана з респіраторними симптомами, як-от закладеність носа. Деякі пацієнти скаржаться на аносмію, не маючи при цьому інших симптомів, пов'язаних із носовою порожниною. З огляду на зазначені дані можна підсумувати, що більшість пацієнтів із COVID-19 спостерігають нетривалу аносмію. Аналіз медичних випробувань довів, що лише у 2,2-2,6 рази частіше такі пацієнти мають гарячку та кашель чи інші респіраторні симптоми порівняно з пацієнтами, хворими на ГРВІ іншої етіології.

## ВИСНОВКИ

- Спалах захворюваності на COVID-19 в Україні збігається за часом з піком захворювань у США та Європі. За період пандемії більшість українських лікувальних закладів збільшили власну потужність для надання медичної допомоги, як-от КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», в якій зростає кількість ліжок з киснем і реанімаційних ліжок.
- Слизова оболонка верхніх і нижніх дихальних шляхів, у якій міститься значна кількість рецепторів АПФ-2, є вхідними воротами для коронавірусної інфекції. Типовий симптом COVID-19 – гіпо- чи аносмія, які з'являються ізольовано без назальної обструкції та не усуваються застосуванням назальних деконгестантів.
- На сьогодні достеменно не вивчені патофізіологічні механізми появи порушень нюху.
- Достатньо обґрунтованого лікування нюхової дисфункції при COVID-19 наразі не існує, однак для усунення назальних симптомів EPOS-2020 рекомендовано використання препаратів для лікування гострих риносинуситів.

Підготувала **Олеся Андронік**



# Компанія «Біокодекс» розширила свій портфель новими брендами — Маример і А-Церумен-Нео Плюс

7 років тому в непростий економічний і політичний час, що був не найкращим періодом для розширення бізнесу, французька компанія «Біокодекс» наважилася відкрити представництво в Україні.

На той момент компанія була відома двома брендами: Отипакс — найкращі вушні краплі від зовнішнього отиту — та Ентерол — перспективний пробіотик для лікування діареї будь-якої етіології, синдрому подразненого кишечника та навіть вірусної діареї.

У той час сама назва компанії була маловідомою, адже співпраця з бізнес-партнерами лише набирала обертів, однак упізнаваність серед лікарів і мереж стрімко зростала. Одним із найважливіших завдань компанії був розвиток портфеля, який згодом доповнився преміум-продуктом — Альфлорекс, що містить пробіотик *Bifidobacterium infantis* 35624<sup>®</sup>, засобом з удосконаленим ефектом — кремом під підгузок РеКрем, а також іншими брендами.

Компанія «Біокодекс» швидко розвивалася і набувала популярності. За досить нетривалий період кількість співробітників збільшилася до майже 70 осіб.

До святкування 7-ї річниці від дня заснування філії компанії «Біокодекс» в Україні компанія отримала можливість для просування двох важливих брендів:

- **Маример** — лінійки продуктів із розчинами морської води, яка використовується для щоденної гігієни носових ходів і як складова частина терапії при захворюваннях ЛОР-органів;

- **А-Церумен-Нео Плюс** — засіб для м'якого видалення сірчанних пробок і гігієни вух.

Ці препарати мають синергічну з іншими продуктами компанії дію та ідеально доповнюють портфель «Біокодекс».

Компанія «Біокодекс Україна» пишається своїми успіхами та не збирається зупинятися на досягнутому. Ми розуміємо, що головна цінність — це люди, тож надалі плануємо інтенсивне розширення штату. Найближчим часом до нашої команди приєднається близько 20 співробітників.

Така визначна подія —  
гордість для компанії «Біокодекс»!

На честь 7-річчя представництва  
французької компанії Біокодекс в Україні,  
анонсуємо приєднання брендів:  
**Маример та А-Церумен**



Засоби для розблокування закладеного носа  
та при сухості слизової оболонки



Засоби для м'якого видалення  
сірчанних пробок і гігієни вух

Від французької  
лабораторії Жільбер



BIOCODEX

## ДАЙДЖЕСТ

## НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

### Мікроскопія в поєднанні зі штучним інтелектом дозволяє швидко, точно й економічно ефективно проводити тест на COVID-19

Вчені дослідницького Інституту Бекмана (США) об'єднали мікроскопію зі штучним інтелектом, щоб розробити швидкий, точний й економічно ефективний тест на COVID-19.

Як і пандемія COVID-19, часті скринінги вже стали частиною повсякденного життя. Оскільки SARS-CoV-2 продовжує залишатися грізним противником, стратегії виявлення та класифікації вірусу повинні бути гнучкими та швидкими.

На допомогу дослідникам з Інституту Бекмана прийшли фахівці міждисциплінарної команди, яку очолює професор електротехніки та обчислювальної техніки UIUC Gabriel Popescu. Їхнє дослідження «Виявлення та класифікація SARS-CoV-2 без маркування за допомогою фазової візуалізації з обчислювальною специфікою» було опубліковано в журналі Light: Science and Applications-Nature. Проект, започаткований у травні 2020 року і реалізований на тлі глобальної кризи, хронологічно розвивається паралельно з пандемією, яка, власне, й ініціювала його. Першим кроком дослідників було визначення можливості для інновацій. Вчені помітили, що, хоча сьогодні існує багато методів тестування на SARS-CoV-2, жоден із них не використовує оптичний підхід без маркування.

Через малий розмір частки вірусу покладатися тільки на зір практично неможливо навіть за наявності мікроскопа. Електронна мікроскопія корисна для візуалізації структури частки, але для забезпечення видимості зразка потрібна ретельна підготовка, в процесі якої зображення зразка може бути спотворене.

Команда G. Popescu вдалася до розробленої в Інституті Бекмана методики, яка зазвичай використовується для візуалізації клітин. Йдеться про просторову мікроскопію світлового зображення (SLIM),

яка дозволяє отримувати зображення без хімічних барвників (або без міток). Дослідники знайшли креативний спосіб ідентифікації вірусів на основі даних SLIM — штучний інтелект. При правильному навчанні передова глибока нейронна мережа може бути запрограмована на розпізнавання навіть найрозмитіших зображень.

Учені «показують» програмі штучного інтелекту по парі зображень: забарвлену частку SARS-CoV-2, що дає флуоресценцію, та фазове зображення, отримане за допомогою мультимодального мікроскопа флуоресценції. Штучний інтелект навчається розпізнавати ці зображення як ідентичні. Легко впізнаване зображення, забарвлене флуоресценцією, працює як «тренувальні колеса»; за достатньої кількості повторень машина вчиться виявляти віруси безпосередньо за SLIM-зображенням без міток без додаткової підтримки. Після виявлення відбувається диференціація: виокремлення SARS-CoV-2 з-поміж інших типів вірусів і частинок.

Штучний інтелект навчився розрізняти SARS-CoV-2 й інші вірусні патогени, такі як H1N1, або грип А; HAdV, або аденовірус; ZIKV, або вірус Зіка. Доклінічні випробування були досить успішними, що дозволило домогтися 96% точності у виявленні та класифікації SARS-CoV-2.

Метою проекту є створення чутливої та специфічної системи виявлення вірусних патогенів за допомогою дихального тесту, яка допоможе в діагностиці вірусних захворювань і в розробленні стратегій профілактики передачі. Невдовзі це може стати швидким високопродуктивним і недорогим тестом для виявлення COVID-19 із потенціалом портативності та застосування в пунктах надання медичної допомоги.

Дослідники припускають, що тест на COVID-19, проведений за допомогою цього методу, виглядатиме так: особа, котрій проводять тест, надягає захисну маску, на яку кріпиться предметне скло — «слайд». Потім пацієнт виконує дію (наприклад, читає текст уголос), в процесі якої частки з видихуванням повітрям фіксуються на предметному склі. Будь-які частинки, прикріплені до слайда, будуть візуалізовані та проаналізовані для виявлення наявних вірусів.

«У такого тесту на COVID-19 є дві ключові переваги, — коментує аспірантка в області біоінженерії, стипендіатка Інституту Бекмана 2021 року Neha Goswami. — По-перше, це швидкість: тривалість тесту може становити близько однієї хвилини. По-друге, це те, що ми не додаємо жодних барвників або хімічних реагентів до наданих зразків. Усе, за що ми платимо, це вартість захисної маски та самого слайда».

Із клінічного погляду, користь таких інноваційних діагностичних можливостей очевидна. «Раннє втручання за допомогою швидкої діагностики COVID-19 у поєднанні з відстеженням контактів значно скоротить передачу вірусу, захворюваність і смертність», — наголосив медичний директор лабораторії клінічної мікробіології Університету Іллінойсу (Чикаго, США), професор Nahed Ismail. Таке високоадаптивне програмування штучного інтелекту може допомогти в боротьбі не тільки з COVID-19, а й з майбутніми пандеміями, які потенційно загрожують людству.

Джерело:

Microscopy paired with AI leads to a fast, accurate, and cost-effective COVID-19 test

# Бронхипрет у лікуванні гострого бронхіту: перші докази зменшення потреби в антибіотиках

Гострий бронхіт визначають як гостре захворювання, що виникає в пацієнта без хронічної бронхолегеневої патології, проявляється кашлем, який може бути продуктивним або ні, а також іншими симптомами та клінічними ознаками, які вказують на інфекцію нижніх дихальних шляхів і не мають альтернативного пояснення (тобто не спричинені, наприклад, астмою або синуситом) [1, 2].

Майже 90% випадків гострого бронхіту спричинені вірусами, як-от аденовірус, риновірус, коронавірус, вірус парагрипу та грипу, і мають доброякісний самолімбований перебіг. Менш ніж 10% випадків пов'язані з бактеріальними збудниками, як-от *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae* [1, 3]. Водночас багато пацієнтів очікують від лікаря саме призначення антибіотика і часто його отримують для профілактики бактеріальних ускладнень [4]. Невідповідні призначення антибіотиків неефективні, марнотратні, зумовлюють побічні ефекти та культивують резистентні штами [5].

Альтернативою антибіотикам в амбулаторному лікуванні гострого бронхіту є рослинні засоби з протизапальним, секретолітичним і іншими цільовими ефектами, які здатні полегшити симптоми та скоротити тривалість захворювання без вищезгаданих ризиків [6]. Серед фітопрепаратів є свої лідери, ефективність і безпека яких підтверджені в контрольованих клінічних дослідженнях.

Із точки зору доказової медицини еталоном комбінованого фітофармацевтичного засобу є Бронхипрет®, який представлений у формі сиропу для дітей віком від 2 років і в таблетках для дорослих (з 12 років). Сироп Бронхипрет® містить рідкі екстракти трави чебрецю (*Herba Thymi vulgaris*) і листя плюща (*Folium Hederæ helix*). Таблетка Бронхипрет® ТП, вкрита оболонкою, містить сухі екстракти трави чебрецю та коренів первоцвіту сухого (*Radix Primulae*).

Ефірні олії та флавоноїди трави чебрецю чинять бронхоспазмолітичну й секретолітичну дію. Сапоніни з листя плюща синергічно підсилюють секретолітичний ефект. Окрім того, препарати з листя плюща виявляють спазмолітичну дію на непосмугану мускулатуру та значно зменшують бронхоконстрикцію. Сапоніни з коренів первоцвіту проявляють секретолітичний ефект, що досягається переважно за допомогою рефлекторного механізму. Екстракти чебрецю та первоцвіту виявилися потужними інгібіторами прозапальних цитокінів [7]. Окрім того, Бронхипрет сироп і таблетки мають підтверджені антибактеріальний та противірусний ефекти, зумовлені тимоловим компонентом ефірної олії з трави чебрецю.

Отже, Бронхипрет поєднує ефекти, які знаходять точки впливу на всіх стадіях перебігу гострого бронхіту. Він пригнічує запалення, зменшує напади кашлю та полегшує відкашлювання. Лікування гострого бронхіту Бронхипретом обґрунтоване не лише синергічними ефектами рослинних компонентів, а й клінічними доказами.

У двох подвійних сліпих плацебо-контрольованих багатоцентрових дослідженнях за участю дорослих пацієнтів з гострим бронхітом лікування комбінацією чебрецю з первоцвітом та чебрецю з плющем у формі сиропу достовірно полегшувало кашель і прискорювало одужання. У групі лікування Бронхипретом приблизно на 2 дні раніше було досягнуто 50% зменшення нападів кашлю порівняно з групою плацебо [8].

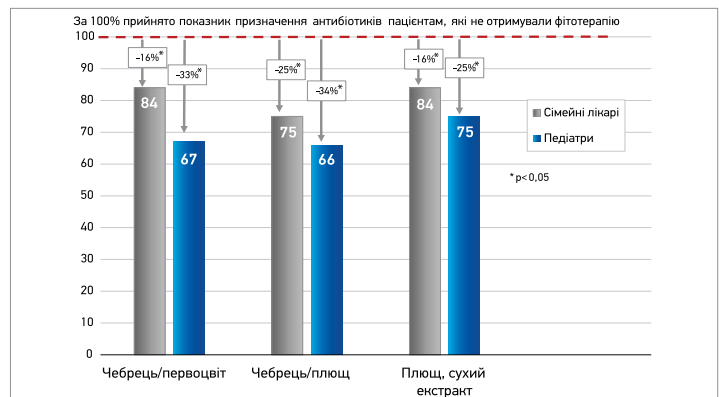


Рис. Частка пацієнтів, які отримували фітотерапію для лікування кашлю та бронхіту з додатковим призначенням антибіотиків

Для вивчення переваг і переносимості сиропу Бронхипрет з екстрактів чебрецю та плюща в дітей і підлітків (віком 2-17 років) із гострим бронхітом і продуктивним кашлем було проведено неінтервенційне постмаркетингове дослідження. Середня оцінка за шкалою тяжкості бронхіту (BSS) знизилася з 8,8 бала до 4,8 на 4-й день лікування та до 1,3 бала приблизно за 10 днів. Частота терапевтичної відповіді в різних вікових групах становила від 92,0 до 96,5%. У цілому отримані результати були збісними з результатами плацебо-контрольованого дослідження в дорослих. Лікарі оцінили переносимість як дуже хорошу або хорошу в 96,5% випадків [9].

Раніше ніхто не відстежував наслідки застосування рослинних екстрактів щодо потреби в антибіотикотерапії. Дослідження Девіда Мартіна та колег із провідних наукових центрів Німеччини вперше було присвячене цьому питанню [6]. Вчені дослідили, чи супроводжується призначення фітофармацевтичних препаратів для лікування гострих інфекцій дихальних шляхів меншим застосуванням антибіотиків у міру прогресування хвороби. Оскільки тривалість захворювання і недостатня позитивна динаміка є поширеною причиною призначення антибіотиків, автори також досліджували вплив фітофармацевтичних препаратів на перебіг гострих респіраторних інфекцій (ГРІ).

## Методи

Скориставшись базою даних медичного страхування, що охоплює близько 3000 лікарських практик (3%) Німеччини, автори включили в аналіз дані всіх амбулаторних пацієнтів лікарів загальної практики, педіатрів і ЛОР-лікарів, яким щонайменше 1 раз було встановлено діагноз ГРІ в період із 1 січня 2015 р. по 31 березня 2019 р. Перший діагноз ГРІ, задокументований за цей період, був визначений як індексна дата. Кожен пацієнт, якому призначили фітофармацевтичні препарати в індексну дату, був зіставлений 1:1 з випадковим чином обраним пацієнтом без такого рецепта, враховуючи вік, стать, страховий статус, індексний рік, лікувальну практику, діагноз та індекс супутніх захворювань Чарльсона. Таким чином було підібрано 117 182 пари пацієнтів із ГРІ, які отримали рецепти фітофармацевтичних препаратів або ні. Їх порівнювали за кінцевими точками, які включали: 1) прийнятний один виписаний рецепт на антибіотик упродовж 2-30 днів після індексної дати; 2) тривалість захворювання.

## Результати

Більшість пацієнтів, які були відібрані для аналізу, лікувалися в лікарів загальної практики (6%) та педіатрів (28%). Пацієнти лікарів загальної практики мали вік у середньому 43 роки, з них 9,4% – діти або підлітки. Педіатричним пацієнтам було в середньому 7,2 року.

Якщо аналізувати вплив на частоту призначення антибіотиків саме тих фітопрепаратів, що використовуються виключно при лікуванні кашлю і гострого бронхіту, то лікарі віддавали перевагу комбінованому рослинним засобом. Найкращий показник зниження потреби в антибіотикотерапії демонструє комбінація чебрецю/плюща як у дорослих (-25%), так і в дітей (-34%). Зіставні

результати показує комбінація чебрецю/первоцвіту у педіатричній популяції (-33%). Ці показники значно перевершують аналогічні результати використання монокомпонентних сиропів плюща. У дорослій популяції комбінація чебрецю/первоцвіту і сухий екстракт плюща забезпечують рівною мірою зниження показника потреби в антибіотикотерапії на 16% (рис.).

Призначення всіх фітофармацевтичних препаратів у день встановлення діагнозу було достовірно пов'язано зі зменшенням кількості тривалих лікарняних листів (>7 днів) на 8%.

## Клінічне значення

У підсумку це ретроспективне дослідження на великій національній вибірці більш ніж 230 тис. пацієнтів встановило, що призначення фітотерапії пацієнтам із ГРІ відразу після встановлення діагнозу було значною мірою пов'язано зі зменшенням використання антибіотиків у подальшому курсі захворювання та з меншою тривалістю лікарняного.

Зокрема, при лікуванні бронхіту та кашлю в дітей достовірно зменшувалася потреба в антибіотиках, якщо лікарі на першому візиті призначали комбінації чебрецю/плюща або чебрецю/первоцвіту, які входять до складу препаратів Бронхипрет® сироп і Бронхипрет® ТП (таблетки) відповідно. Якщо порівняти Бронхипрет® з іншими фітофармацевтичними препаратами, які застосовуються при бронхітах, то очевидно стає перевага комбінованого засобу над монокомпонентними щодо зниження потреби в антибіотиках.

Ця перевага може бути пов'язана як із синергічною взаємодією рослинних компонентів, так і з технологією виробництва лікарських засобів. Препарати Бронхипрету виготовляються за концепцією фітонінгунгу (phytoneering; від phyton – рослина й engineering – інженерія), що полягає в ретельній стандартизації всіх умов вирощування, збору лікарських рослин і технологічних процесів і дає можливість отримати фітопрепарат зі строго регламентованою активністю діючих речовин в кожній дозі препарату [10].

Результати ретроспективного аналізу Мартіна та колег узгоджуються з попередніми дослідженнями ефектів Бронхипрету при лікуванні ГРІ. Зокрема, Вакуленко та співавт. показали з перших днів, що в результаті застосування Бронхипрету з перших днів у дітей із ГРІ, що супроводжується кашлем, на 33% знижується ймовірність призначення гострого бронхіту як ускладнення вірусної інфекції [11].

Гострий бронхіт як прояв ГРІ є однією з найчастіших причин призначення антибіотиків. З огляду на те, що застосування антибіотиків у разі неускладненого ГРІ недоцільне, а об'єктивно оцінити ризик поширення запалення на нижні сегменти респіраторного тракту неможливо, лікар опиняється в досить скрутній ситуації. У цьому випадку незаперечною перевагою мають стандартизовані рослинні препарати Бронхипрет із доведеними ефектами полегшення симптомів, скорочення тривалості захворювання та потреби в антибіотиках.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



Кашель? Бронхіт?

**Бронхипрет® Розчин**

Знову в Україні!



синергізм\*

висока концентрація\*\*



Бронхипрет®. Показання: лікування загального захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів. Зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утрудненою дихальністю та кашлем. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату. Особливості застосування: не рекомендується застосовувати на час вагітності та годування груддю. Таблетки є лікарським засобом, який містить активні речовини, які можуть впливати на швидкість руху їжі з шлунка. Бронхипрет® розчин, ГЛ № 0148673/01/01 від 23.10.2018, з змінами від 09.04.2020 № 024 для розширення сфери застосування, зареєстрований для медичного використання в Україні. В аптеках для розповсюдження на оптових конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Маркетинг здійснюється виключно для суб'єктів у ланці оповідання засобів. \* Ліцензія І.І. Титаренко-Григорієвської на підставі ліцензії на Імпортуючий Ліцензійний Договір, 12/2000 (18), 83-85. \*\* Концентрація фітоекстрактів, м'ялих, а порівняно з Бронхипрет® сироп. Виробник: Боноріка СЕ (Німеччина), ТОВ «Боноріка», 02059, м. Київ, вул. Кітків Залісок, 8, тел.: (044) 329-86-00, факс: (044) 321-69-01, e-mail: info@bionorica.ua.





# АМОКСИЛ-К

## ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ В АМБУЛАТОРНИЙ ПРАКТИЦІ



**АМОКСИЛ-К 1000.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 125 мг. **АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш калію клавуланату і мікрокристалічної целюлози у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. **Показання<sup>1</sup>.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентальневолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти. **АМОКСИЛ-К.** Порошок для розчину для ін'єкцій. 1 флакон містить стерильної суміші (5:1) амоксициліну натрієвої солі та клавуланату калієвої солі, у перерахуванні на амоксицилін 1,0 г і клавуланову кислоту 0,2 г. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амокси-К мікроорганізмами, таких як: тяжкі інфекції горла, носа та вуха (мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами); загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу); негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентальневолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток і суглобів, у т.ч. остеомиєліт; внутрішньочеревні

інфекції; інфекції статевих органів у жінок. Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах: шлунково-кишковий тракт; органи малого таза; голова та шия; жовчні шляхи. **Протипоказання<sup>2</sup>.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції<sup>2</sup>.** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Травний тракт: діарея, нудота, блювання. З боку гепатобіліарної системи: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ; гепатити та холестатична жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфолювативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Нірки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Виробник:** АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139). **Категорія відпуску:** Відпускається за рецептом лікаря.

1. Вказані показання відносяться до обох препаратів Амокси-К 1000 та Амокси-К 625.

2. Вказані протипоказання та побічні реакції відносяться до препаратів Амокси-К, Амокси-К 625 та Амокси-К 1000. Перелік наведено у скороченому вигляді (для більш детального ознайомлення див. ІМЗ лікарських засобів).

Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів Амокси-К 1000; Амокси-К 625; Амокси-К. Інформація про лікарські засоби виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. РП: № UA/10656/01/01 необмежений з 12.03.2015 р.; № UA/10915/01/01 необмежений з 20.08.2015 р.; № UA/15934/01/01 від 28.04.2017 р. до 28.04.2022 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 05.01.2021 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей





# Пероральний амоксицилін/клавуланат: роль у сучасній амбулаторній терапії поширених інфекцій

До 1960 р. вся родина β-лактамів містила лише два антибіотики вузького спектра дії на грампозитивні бактерії – пеніцилін G і пеніцилін V. У лабораторії Beecham ампіцилін синтезували в 1961 р., а амоксицилін – у 1970 р. Обидві молекули виявили широкий спектр дії проти збудників інфекцій дихальних шляхів, а також поширеного збудника інфекцій сечовивідних шляхів (ICSH) – *Escherichia coli*. Однак амоксицилін продемонстрував чудову пероральну абсорбцію, яка забезпечувала експозицію в плазмі крові приблизно вдвічі більшу, ніж в ампіциліну. В 1981 р. амоксицилін був поєднаний з клавуланатом – першим інгібітором β-лактамази, який був впроваджений в клінічну практику для вирішення нових проблем, спричинених стійкими штамми *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella spp.* і *Bacteroides fragilis* [1]. У свій 40-річний ювілей амоксицилін/клавуланат залишається одним з найчастіше призначуваних антибіотиків у світі. В цьому огляді аналізуються фармакологічні показники та роль перорального амоксициліну/клавуланату в сучасній амбулаторній практиці в умовах зростання антибіотикорезистентності збудників.

Ще в 1945 році на церемонії нагородження Нобелівською премією Александер Флемінг попереджав про небезпечні наслідки неправильного використання антибіотиків та розвитку антибіотикорезистентності. Невдовзі задана проблема набула катастрофічних масштабів і вже до 1954 року близько половини всіх штамів стафілокока були нечутливими до існуючих антибіотиків. Вивчення причин і механізмів розвитку стійкості різних бактерій до антибіотиків дозволило науковцям виявити фермент β-лактамазу, здатний руйнувати один із зв'язків в β-лактамовому ядрі природних і напівсинтетичних пеніцилінів. У результаті антибіотики втрачали спорідненість зі своєю мішенню (пеніцилінов'язуючими білками) і ставали неактивними.

Пошук засобів, які могли б захистити антибіотики від впливу цього ферменту, привели до відкриття клавуланової кислоти. Діючи як сильний і необоротний інгібітор β-лактамази, клавуланова кислота захищала β-лактамний антибіотик від інактивації. Комбінація амоксициліну та клавуланової кислоти дозволила створити потужний антибактеріальний препарат широкого спектру дії, що і сьогодні має широкий ряд показів до застосування.

## Клінічне застосування при інфекціях дихальних шляхів і шкіри

Амоксицилін/клавуланат є препаратом вибору для лікування респіраторних інфекцій, таких як гострий бактеріальний синусит, гострий середній отит, загострення хронічного бронхіту та негоспітальна пневмонія. За допомогою численних проспективних і ретроспективних клінічних досліджень підтверджена ефективність пероральної терапії амоксициліном/клавуланатом при легких та помірних інфекціях дихальних шляхів [1, 3]. Препарат охоплює весь спектр типів збудників: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. Доки стійкість до пеніцилінів у *S. pneumoniae* є дуже низькою, а мультирезистентні штамми *H. influenzae* не набули поширення, амоксицилін/клавуланат залишається ефективним препаратом вибору. Слід зазначити, що користь від додавання клавуланату до амоксициліну обмежується лактамазопозитивними штаммами *H. influenzae* та *M. catarrhalis*, які, утім, є досить поширеними. Наприклад, 16,9% ізолятів *H. influenzae* в одному дослідженні [4] та 12,6% ізолятів в іншому випробуванні продукували β-лактамази [5]. Оскільки β-лактамазорезистентність не є типовою для *S. pneumoniae*, клавуланат не відіграє ролі при лікуванні суто пневмококових інфекцій. Цим пояснюється рекомендація Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та експертних товариств застосування амоксициліну/клавуланату як другої лінії терапії за негоспітальної пневмонії, оскільки в більшості випадків немає необхідності розширювати спектр антибактеріальної активності; амоксицилін (без клавуланату) є досить ефективним. Інша причина полягає у тому, що додавання клавуланату до амоксициліну підвищує частоту побічних ефектів (переважно діареї).

Американське торакальне товариство (ATS) і Американське товариство з інфекційних хвороб (IDSA) рекомендують використовувати амоксицилін/клавуланат у поєднанні з макролідом або доксицикліном для амбулаторного лікування негоспітальної бактеріальної пневмонії у дорослих із супутніми захворюваннями [6].

Відповідно до розробленої фахівцями Національного інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського сучасної клінічної настанови «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика» у пацієнтів І клінічної групи (легкий перебіг захворювання, відсутність супутньої патології та прийому антибіотиків протягом останніх 3 міс), показана пероральна антибіотикотерапія із використанням амоксициліну як препарату вибору. Зазначена рекомендація обумовлена здатністю амоксициліну ефективно пригнічувати життєдіяльність майже всіх патогенів, які спричиняють розвиток пневмонії в цієї когорти хворих (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*). Альтернативною стратегією вважається пероральний прийом макролідів чи доксицикліну.

У хворих II клінічної групи із негоспітальною пневмонією легкого перебігу за наявності супутньої патології та/або прийому антибіотиків протягом останніх 3 міс препаратом вибору є пероральний амоксицилін/клавуланат або ампіцилін/сульбактам. Зазначені АБ ефективно пригнічують ріст, а також розмноження *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, представників родини *Enterobacteriaceae*.

## Клінічне застосування при ICШ

Емпірична терапія неускладнених ICШ, які не потребують госпіталізації (циститів, пієлонефритів), полягає у призначенні пероральних антибіотиків, таких як нітрофурантоїн, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфоміцин, фторхінолон (левофлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), а також амоксициліну/клавуланату. Дослідження SENTRY, під час якого вивчали чутливість ізолятів кишкової палички, зібраних від пацієнтів з ICШ у США в 2017 р., продемонструвало високу сприйнятливості (77,9%) до амоксициліну/клавуланату [7]. Інші опубліковані дослідження також свідчать про зниження чутливості сучасних ентеробактерій, що спричиняють ICШ, до амоксициліну/клавуланату. Це явище є частиною більшої тенденції до зростання поширеності β-лактамаз розширеного спектра (ESBL) у поєднанні з пеніциліназою OXA-1.

Враховуючи наведені дані потенційно корисною вважають комбінацію амоксициліну/клавуланату із цефподоксимом або цефтибутеном [8, 9].

## Пропозиція щодо додавання препарату 875/125 мг до переліку основних лікарських засобів ВООЗ

Цьогоріч експертним комітетом з відбору ліків для внесення до Переліку основних лікарських засобів ВООЗ запропоновано додати до цього переліку таблетовану форму амоксициліну/клавуланату в дозуванні 875/125 мг для лікування легкої позалікарняної пневмонії та внутрішньочеревних інфекцій у дорослих [10].

Амоксицилін/клавуланат міститься в Переліку основних лікарських засобів ВООЗ понад двох десятиліть (з 1997 р.). Наразі до Переліку внесено такі лікарські форми та дозування:

- порошок для приготування розчину для ін'єкцій: 500/100 мг у флаконі; 1000/200 мг у флаконі;
- порошок для приготування перорального розчину: 125/31,25 мг на 5 мл; 250 мг/62,5 мг на 5 мл;
- таблетки: 500/125 мг; 875/125 мг.

Експерти обґрунтовують пропозицію щодо додавання препарату 875/125 мг можливістю використання більшої дози амоксициліну при збереженні активності клавуланової кислоти для лікування позалікарняної пневмонії та внутрішньочеревних інфекцій, які, ймовірно, будуть спричинені бактеріальними ізолятами, що продукують β-лактамази, в пацієнтів, котрим підходить пероральне лікування. Вища доза амоксициліну рекомендується для емпіричного лікування тяжких інфекцій або інфекцій, спричинених стійкими мікроорганізмами.

Комбінація амоксициліну із клавулановою кислотою рекомендується ВООЗ для лікування легкої позалікарняної пневмонії, оскільки вона є ефективною проти найімовірніших бактеріальних збудників – *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, включно зі штамми, що продукують β-лактамази, а також завдяки тому, що вона безпечна та доступна.

Амоксицилін/клавуланат – особливо прийнятний варіант для пацієнтів із позалікарняною пневмонією, які мають більший ризик смерті в разі невдалого початкового емпіричного лікування. Наприклад, це пацієнти із множинними супутніми захворюваннями, які часто є уразливішими до інфекцій, або хворі з більш високим ризиком резистентних інфекцій через часте використання антибіотиків.

Клінічна і бактеріологічна ефективність препарату 875/125 мг є високою (>90% для клінічної та ≈80-90% для мікробіологічної ефективності) наприкінці лікування за даними досліджень, під час яких застосовували це дозування [11]), в т.ч. у регіонах з високою поширеністю пеніцилінорезистентних штамів *S. pneumoniae* [12].

Амоксицилін/клавуланат також рекомендується в Переліку ВООЗ як варіант першого вибору для емпіричного лікування позалікарняних легких внутрішньочеревних інфекцій (наприклад, гострого холециститу, гострого холангіту, дивертикуліту, гнійного абсцесу печінки) в пацієнтів, які не є критично хворими (без підозри на сепсис або септичний шок).

Дослідження SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в якому бере участь й Україна, спрямоване на визначення чутливості штамів основних збудників респіраторних захворювань (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) до різних груп антибіотиків. При цьому використовувалися стандартизовані загальноновизнані методи виявлення чутливості бактерій до антибіотиків із визначенням мінімальної інгібувальної концентрації. Цей підхід дав змогу виявити навіть невеликі зміни резистентності, а також провести моніторинг її динаміки. Після проведення трьох періодів (зрізів) дослідження виявилось, що загальноприйнята думка про ефективність багатьох антибіотиків не зовсім збігається з даними реальної картини антибіотикорезистентності збудників респіраторних захворювання на території України. Зокрема, з'ясувалося, що до амоксициліну/клавуланату чутливі 97-100% штамів *S. pneumoniae*. А от такі широко використовувані антибіотики, як азитроміцин, цефуроксим, кларитроміцин, еритроміцин і пеніцилін, за останніми даними продемонстрували істотне зниження активності щодо пневмокока (в середньому на 15-25%).

В Україні комбінація амоксициліну із клавулановою кислотою для пероральної терапії представлена багатьма виробниками та торговельними марками, в тому числі препаратами Амоксил-К 625 (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг/125 мг) та Амоксил-К 1000 (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 875 мг/125 мг) від вітчизняного виробника АТ «Київмедпрепарат», що входить до складу корпорації «Артеріум». Наявність різних дозувань дає можливість оптимізувати схему терапії для кожного пацієнта. Амоксил-К 625 можна рекомендувати представникам педіатричної популяції. Дітям віком 6-12 років із масою тіла 25-40 кг препарат призначають із розрахунку 20/5-60/15 мг/кг на добу, яку розподіляють на три прийоми. Цю форму також можна використовувати в дорослих і дітей із масою тіла >40 кг: у такому разі застосовують добову дозу 1500/375 мг, яку розподіляють на три прийоми. Іншу форму випуску (Амоксил-К 1000 мг) призначають дітям віком від 12 років із масою тіла <40 кг у діапозні 25/3,6-45/6,4 мг/кг на добу в два прийоми. Добова доза для дорослих і дітей із масою тіла >40 кг становить 1750/250 мг у два прийоми.

## Висновки

Лікарі, які регулярно призначають амоксицилін/клавуланат в амбулаторних умовах, повинні усвідомлювати переваги й обмеження цього препарату. Комбінація краще підходить для лікування легких і помірної тяжкості респіраторних інфекцій, при цьому дозування має відповідати тяжкості захворювання. Незважаючи на більш ніж 40-річний досвід клінічного застосування, комбінація амоксициліну + клавуланова кислота й досі займає провідні позиції в настановах із лікування бактеріальних інфекцій. Наразі основні збудники респіраторних інфекцій продовжують зберігати до неї високу чутливість (до 95-100%), про що переконливо свідчать результати масштабного міжнародного дослідження SOAR. Також варто вкотре нагадати: щоб і надалі берегти дієву зброю в боротьбі інфекціями, лікарі мають забезпечити відповідальне призначення антибіотиків, особливо емпірично в амбулаторних умовах.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



# Клінічна ефективність та безпека цефоперазону/сульбактаму в лікуванні інтраабдомінальних інфекцій: систематичний огляд і метааналіз

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, швидке зростання стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних засобів є однією із ключових проблем охорони здоров'я. Так, відповідно до даних аналізу британських експертів (O'Neill J. et al., 2014), якщо ефективність антибіотиків (АБ) знижуватиметься так стрімко, до 2050 р. річна смертність унаслідок антибіотикорезистентності сягне 10 млн осіб. Для порівняння: станом на 2019 р. у США ≈35 тис. хворих померли унаслідок резистентних інфекцій (Centers for Disease Control and Prevention). У Європі, за оцінками експертів, невтішна статистика є схожою.

Інтраабдомінальні інфекції (ІАІ) – це тяжкі інфекційні захворювання, асоційовані з порушенням функцій багатьох органів і високою смертністю, яка складає, за різними даними, від 23 до 38% (Barie P.S. et al., 2004; Volakli E. et al., 2010; De Waele J. et al., 2014). Крім своєчасного й адекватного контролю джерел інфекції, обрання ефективних протимікробних засобів має важливе значення для лікування ІАІ. Відомо, що ІАІ можуть спричинити, зокрема, деякі антибіотикорезистентні штами бактерій, що синтезують β-лактамазу розширеного спектра (ESBL) та штами *Enterobacteriaceae*, стійкі до карбапенему (Canto'n R. et al., 2018; Appellbaum P.C. et al., 2019; Zhang H. et al., 2019; Lob S.H. et al., 2018; Lob S.H. et al., 2020).

Цефоперазон/сульбактам *in vitro* проявив потужну активність проти поширених грам-позитивних бактерій, як-от *Streptococcus spp.* і золотистий стафілокок, чутливий до метициліну; грамнегативних бактерій, зокрема, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* та *Klebsiella pneumoniae*; декількох анаеробів (Sader H.S. et al., 2020; Appelbaum P.C. et al., 1993; Pfaller M.A. et al., 2017; Jean S.S. et al., 2017; Chiang T.T. et al., 2016; Wang F.D. et al., 2014). З додаванням сульбактаму цефоперазон *in vitro* продемонстрував посилену активність проти ESBL-продукувальних *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae* і стійких до карбапенему *Enterobacteriaceae* й *Acinetobacter baumannii* (Lai C.C. et al., 2018; Lai C.C. et al., 2019).

Дослідження провели цей систематичний огляд і метааналіз з метою оцінки клінічної ефективності та безпеки застосування цефоперазону/сульбактаму порівняно з іншими АБ при лікуванні ІАІ.

## ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ

Пошук робіт відбувався в базах даних PubMed, Cochrane, Web of Science, Ovid Medline та CKNL. Були включені лише клінічні дослідження, які порівнювали клінічну ефективність та безпеку цефоперазону/сульбактаму з іншими протимікробними препаратами при лікуванні пацієнтів з ІАІ.

Дослідження включали до метааналізу, якщо вони відповідали таким критеріям:

- у випробуванні брали участь пацієнти з ІАІ;
- в схемах терапії застосовувався цефоперазон/сульбактам;
- наявне порівняння з іншими схемами антибіотикотерапії;
- наявні результати ефективності, в т. ч. клінічні та мікробіологічні відповіді на терапію.

Критерії виключення:

- звіти про випадки;
- дослідження, в яких не повідомлялося про результати застосування цефоперазону/сульбактаму при лікуванні ІАІ;
- дослідження, в яких не порівнювалися результати застосування цефоперазону/сульбактаму з результатами інших схем антибіотикотерапії;
- фармакокінетичні дослідження;
- дослідження *in vitro*.

В метааналізі вивчали й узагальнювали такі дані:

- рік публікації;
- дизайн дослідження;
- схеми антибіотикотерапії (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон, кліндаміцин + гентаміцин, цефтазидим, амікацин, метронідазол, ципрофлоксацин, цефотаксим, моксифлоксацин, левофлоксацин, тинідазол);
- клінічні та мікробіологічні результати;
- розвиток побічних ефектів на тлі антибіотикотерапії.

- кінцевими точками визначено:
- ✓ клінічну ефективність, що передбачала клінічне покращення та/або одужання;
- ✓ клінічний успіх лікування, критеріями якого були терапія ІАІ лише передбаченими в дослідженні АБ без додавання інших антимікробних препаратів, відсутність рецидивів інфекції упродовж періоду спостереження;
- ✓ клінічну невдачу, яку фіксували за таких обставин:

- а) необхідність призначення додаткових антибактеріальних засобів для контролю ІАІ;
- б) наявність показань до хірургічного втручання;
- в) смерть, пов'язана з інфекцією;
- ✓ мікробіологічну ефективність: усунення джерела інфекції або відсутність росту в культурах залишкових вогнищ інфекції;
- ✓ розвиток побічних ефектів.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Серед результатів пошуку, що налічували загалом 2974 публікації, відповідно до критеріїв було відібрано 12 робіт – 10 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) і 2 ретроспективних дослідження. 5 випробувань були багатоконтрольними, решта 7 – одноконтрольними. 8 досліджень проведено в Китаї, 2 – в США, по 1 випробування – в Японії та Індії (Yura et al., 1985; Janregni et al., 1990; Greenberg et al., 1994; Zhou et al., 2004; Long et al., 2006; Chandra et al., 2008; Yang et al., 2010; Geng et al., 2012; Gao et al., 2013; Wang et al., 2013; Jiao et al., 2017; He et al., 2020) (табл.).

До метааналізу залучили 1674 пацієнтів, з яких 781 особа отримувала цефоперазон/сульбактам.

Загалом коефіцієнт клінічної ефективності цефоперазону/сульбактаму і порівнюваних АБ становив 87,7 та 81,7% відповідно. Цефоперазон/сульбактам асоціювався з вищою клінічною ефективністю, ніж контрольні препарати (BP 1,98; 95% ДІ 1,31-3,00). Перевага цефоперазону/сульбактаму над препаратами порівняння залишалася незмінною в об'єднаному аналізі 10 РКД (BP 1,89; 95% ДІ 1,18-3,03).

В об'єднаному аналізі досліджень, опублікованих до 2000 р., показник клінічної ефективності застосування цефоперазону/сульбактаму був зів'язаним з таким при використанні контрольних препаратів (BP 1,69; 95% ДІ 0,44-6,52), після 2000 р. клінічна ефективність цефоперазону/сульбактаму була вищою, ніж у групі порівняння (BP 2,03; 95% ДІ 1,43-2,88).

Згідно з локалізацією патологічного процесу, клінічна ефективність цефоперазону/сульбактаму була схожою з аналогічними показниками контрольної групи препаратів у пацієнтів з інфекцією жовчовивідних шляхів (BP 1,76; 95% ДІ 0,83-3,75), спонтанними

### Дослідження

Yura et al., 1985  
Janregni et al., 1990  
Greenberg et al., 1994  
Long et al., 2006  
Chandra et al., 2008  
Yang et al., 2010  
Geng et al., 2012  
Wang et al., 2013  
Gao et al., 2013  
Jiao et al., 2017  
He et al., 2020

### Загалом (95% ДІ)

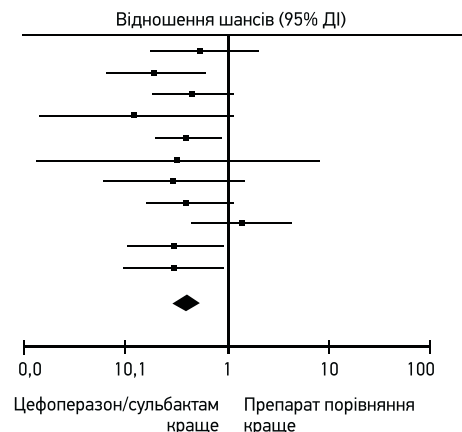


Рис. 1. Частота клінічної невдачі при застосуванні цефоперазону/сульбактаму та препаратів порівняння у лікуванні інтраабдомінальної інфекції

### Дослідження

Yura et al., 1985  
Janregni et al., 1990  
Greenberg et al., 1994  
Long et al., 2006  
Chandra et al., 2008  
Yang et al., 2010  
Geng et al., 2012  
Wang et al., 2013  
Gao et al., 2013  
Jiao et al., 2017  
He et al., 2020

### Загалом (95% ДІ)

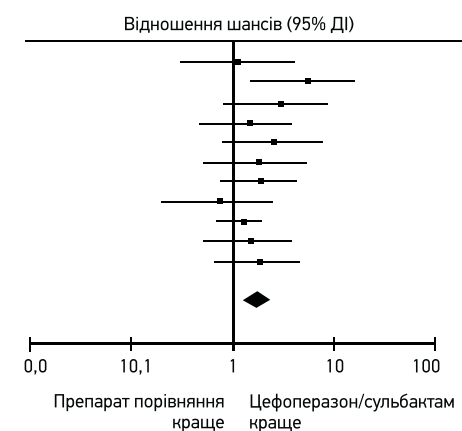


Рис. 2. Частота клінічного одужання при застосуванні цефоперазону/сульбактаму та препаратів порівняння у лікуванні інтраабдомінальної інфекції

### Дослідження

Yura et al., 1985  
Janregni et al., 1990  
Greenberg et al., 1994  
Long et al., 2006  
Chandra et al., 2008  
Yang et al., 2010  
Geng et al., 2012  
Wang et al., 2013  
Gao et al., 2013  
Jiao et al., 2017  
He et al., 2020

### Загалом (95% ДІ)

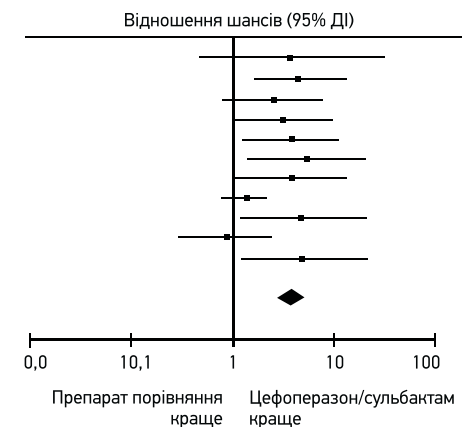


Рис. 3. Частота мікробіологічної ерадикації при застосуванні цефоперазону/сульбактаму та препаратів порівняння у лікуванні інтраабдомінальної інфекції

37



Л. Тафлер, А. Данілевські, Д. Сет, США

## Азитроміцин в успішному лікуванні COVID-19: погляд сімейного лікаря

Новий коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2), що спричиняє коронавірусну хворобу (COVID-19), став причиною мільйонів випадків захворювання та смерті. На початку пандемії Національний інститут охорони здоров'я США не рекомендував жодних методів лікування для амбулаторного використання (NIH, 2020). Це створило складну проблему для лікарів первинної ланки, яким часто доводиться надавати медичну допомогу пацієнтам на початку їхнього захворювання (Rawaf S. et al., 2020).



Л. Тафлер

У США на ранніх стадіях пандемії на підставі керівних вказівок щодо домашньої самоізоляції та вимог дотримання соціальної дистанції характер первинної медичної допомоги змінювався за особистих консультацій на телемедицині. Медична школа Університету Дьюка повідомила, що впродовж перших 4 тиж такого режиму частка телемедичних консультацій зростає з <1 до 70% (Wosik J. et al., 2020). Сімейним лікарям рекомендувалося проводити дистанційний скринінг на наявність так званих червоних прапорців COVID-19 (симптомів, які вказують на помірно і тяжкий перебіг захворювання), надавати рекомендації щодо обстеження, консультувати пацієнтів стосовно запобіжних заходів, у тому числі щодо ізоляції за підозри на захворювання, та забезпечувати підтримувальне лікування (Cheng A. et al., 2020; Lotfi A. et al., 2020). Під час пандемії наш заклад сімейної медицини надавав медичну допомогу приблизно 2000 сімей в околицях Брукліна. Лікарі нашої клініки дистанційно консультували пацієнтів із підозрою на COVID-19, і з огляду на відсутність

особистого контакту в більшості випадків діагноз встановлювався на підставі клінічних даних.

Однак, як уже було сказано, для амбулаторного лікування коронавірусної інфекції та ведення хворих на ранніх стадіях захворювання не були рекомендовані жодні методи лікування, внаслідок чого заклади сімейної медицини були спантеличені тим, як найкраще лікувати пацієнтів у розпалі пандемії (Cheng A. et al., 2020).

Вважають, що вірусне навантаження в пацієнтів із COVID-19 є найвищим у момент появи симптомів, а потім знижується. Отже, може бути корисним вивчення фармакотерапії для раннього лікування COVID-19, яку можна призначати за підозри на коронавірусну інфекцію при першому контакті з лікарем первинної медичної допомоги (Lotfi M. et al., 2020; Walsh K. et al., 2020). Наразі з цією метою вивчається кілька препаратів. Наприклад, існує думка, що в лікуванні COVID-19 може допомогти гідроксихлорокін, оскільки він здатен перешкоджати реплікації вірусу, пригнічувати ліхоманку та модулювати

імунну відповідь (Bhandari R. et al., 2021). Однак подальші дослідження показали: за чи проти застосування гідроксиклорохіну поки що недостатньо доказів (Cheng A. et al., 2020). Іншими препаратами, що вивчаються як засоби-кандидати для раннього/амбулаторного лікування, є різні противірусні засоби, моноклональні антитіла, системні кортикостероїди та деякі антибіотики, а саме азитроміцин (Lotfi M. et al., 2020; Echeverria-Esnal D. et al., 2021). Серед цих препаратів у лікуванні COVID-19 в амбулаторних умовах найчастіше призначають азитроміцин. Застосування азитроміцину асоціюється з хорошим профілем переносимості (Oldenburg C., Doan T., 2020). Азитроміцин часто призначають у поєднанні з гідроксиклорохіном, хоча достеменно не відомо, чи він модулює ефекти останнього (Oldenburg C., Doan T., 2020). Оскільки останні дослідження виявили, що при коронавірусній інфекції доказів проти застосування гідроксиклорохіну чи на його користь недостатньо, азитроміцин може чинити власну дію в таких пацієнтів. Показано, що цьому антибіотику притаманна противірусна активність щодо інших РНК-вірусів, протизапальні властивості та здатність реалізувати свій противірусний ефект у клітиннах бронхіального епітелію (Echeverria-Esnal D. et al., 2021; Li C. et al., 2019; Menzel M. et al., 2016; Wlezyca N. et al., 2020). Продемонстрована також ефективність азитроміцину як допоміжного препарату для лікування загострень бронхіальної астми, що важливо, оскільки в прогресуванні COVID-19 особливу роль відіграє прозапальний стан легень. У зв'язку з цим азитроміцин може лікувати бактеріальну коінфекцію в пацієнтів із COVID-19 або запобігти її розвитку (Echeverria-Esnal D. et al., 2021; Gibson P. et al., 2017).

У цьому обсервацийному дослідженні представлено результати лікування пацієнтів із сильною клінічною підозрою на COVID-19, які звернулися в наш заклад по дистанційну медичну допомогу. Оскільки країні можливості лікування були відсутні, пацієнтам призначали азитроміцин, а також надавали рекомендації щодо самоізоляції та тестування. Ми отримали потужну позитивну клінічну відповідь із малою кількістю ускладнень.

## Матеріали та методи

З метою вивчення зв'язку між призначенням азитроміцину та перебігом COVID-19 у це клінічне дослідження включили пацієнтів, які отримували азитроміцин (500 мг у перший день лікування + 250 мг у другий-п'ятий день лікування) під час піку пандемії в Нью-Йорку (березень – травень 2020 р.). Інформацію про пацієнтів збирали за допомогою електронних історій хвороби. Критерієм включення в дослідження був запис у електронній історії хвороби про призначення азитроміцину з 23 березня по 31 травня 2020 р. Усього в дослідження було включено 39 пацієнтів, про яких наділи було зібрано додаткову інформацію (дату призначення азитроміцину, дані щодо контакту з хворими на COVID-19, результати тесту на антиген та антитіла до SARS-CoV-2, анамнез симптоматики,

типової для COVID-19: задишка, кашель, помірний гарячка, втрата смакових/нюхових відчуттів ± скарги з боку травної системи). Після збору інформації дослідники контактували з пацієнтами для спостереження за динамікою симптомів. У всіх пацієнтів, яким призначили азитроміцин у зв'язку з клінічною підозрою на COVID-19, було проведено телефонне опитування, що стосувалося наявних у них симптомів, дотримання режиму призначеної антибіотикотерапії, тривалості симптомів до та після початку курсу азитроміцину, подальших ускладнень хвороби (за їх наявності). Включені в дослідження пацієнти не приймали жодних медикаментів, крім азитроміцину та, за потреби, нестероїдних протизапальних препаратів або парацетамолу. При першому контакті з лікарем усім пацієнтам було надано рекомендації щодо самоізоляції в домашніх умовах із метою уникнення потенційного поширення коронавірусної інфекції.

## Результати

Із 39 пацієнтів, яким призначили азитроміцин, у 18 на контрольному візиті було виявлено антитіла до SARS-CoV-2. Дослідники припустили, що ці пацієнти були COVID-19-позитивними на момент першого звернення до лікаря; їх об'єднали в групу А. З кожним із цих хворих спілкувалися індивідуально телефоном. Пацієнтам поставили низку стандартизованих запитань, а їхні відповіді зафіксували в матеріалах дослідження. Із 18 пацієнтів групи А 12 назвали, що курс азитроміцину зменшив вираженість їхніх симптомів упродовж 1 тиж. Чотири пацієнти повідомили, що їхні симптоми тривали рівно тиждень, а два – що тривалість симптоматики перевищувала 1 тиж. 16 пацієнтів звернулися до лікаря відразу при появі симптомів, а двоє – при погіршенні стану.

Пациєнти із невідомим статусом за анти-тілами до SARS-CoV-2, яким було призначено азитроміцин, об'єднали в групу В. Деякі з цих хворих надали інформацію про наявність антитіл, яка, втім, не була підтверджена нашою клінікою. Цим пациентам також було поставлено запитання щодо їхньої симптоматики в пікові місяці пандемії й анамнезу обстежень на COVID-19. Деякі хворі отримали негативний результат тестів, а деякі вважали, що вони перенесли COVID-19, але не проходили жодних відповідних обстежень під час або після захворювання.

## Обговорення

Зацікавленість цим обсерваційним дослідженням ґрунтується на тому, з якими труднощами стикнулася наша клініка при лікуванні пацієнтів із високою клінічною підозрою на COVID-19 за допомогою телемедичних консультацій. Під час піку пандемії багато пацієнтів зверталися по медичну допомогу до лікарів первинної ланки, в тому числі віддалено, зі схожими на COVID-19 симптомами. Проте двоє із включених у дослідження хворих звернулися до клініки після появи симптомів, які призвели до звернення у відділення невідкладної допомоги,

**SANDOZ** A Novartis

# АЗИТРО САНДОЗ®

АЗИТРОМІЦИН

## АЗИТРО САНДОЗ® – ЦЕ АЗИТРОМІЦИН З ВИСОКИМИ СТАНДАРТАМИ ЯКОСТІ І ШИРОКИМ СПЕКТРОМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ

\*Масло на увазі, що препарат виробляється в Україні.  
**КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЗИТРО САНДОЗ® (АЗИТРО САНДОЗ®)**

**Дітям лікувати:** Азитроміцин. 1 таблетка містить азитроміцину 250 мг або 500 мг у формі конусної диспергуючої гранули; 5 мл суспензії містить азитроміцину 100 мг або 200 мг у формі конусної диспергуючої гранули.

**Лікарська форма:** Порошок для оральної суспензії; таблетки, вертви покриті оболонкою.

**Фармакологічна група:** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макролиди, лінійні аліфатичні та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01 FA 01.

**Дія:** Таблетки, вертви покриті оболонкою: інфекції, спричинені мікробактеріями, чутливими до азитроміцину. Інфекції ЛОР-органів (включно з бактеріальним фарингітом/тонзилітом, синуситом, середнім отитом), інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негостра інфекція легень), інфекції шкіри та м'язів, тазової грипля (початкова стадія хвороби Лайма), бешкет, імпетиго, вторинні лімфаденопатиї, Спінного мозку, порожниці для оральної суспензії. Для дорослих 100 мг/5 мл або 200 мг/5 мл.

**Інфекції, спричинені мікробактеріями:** чутливими до азитроміцину.

– Інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);

– Інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негостра інфекція легень);

– Інфекції шкіри та м'язів, тазової грипля (початкова стадія хвороби Лайма), бешкет, імпетиго, вторинні лімфаденопатиї.

Для дорослих 200 мг/5 мл.

– Інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений уретрит/цистит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

**Дітям:** Таблетки у дозуванні 100 мг/5 мл застосовувати дітям з масою тіла від 5 до 15 кг. Порошок у дозуванні 200 мг/5 мл застосовувати дітям з масою тіла більше 15 кг та дорослим літосам. Порошок у конусній формі таблеток, вертви покриті оболонкою застосовувати дітям з масою тіла > 45 кг.

**Категорія вагітності:** За ризиком.

РР МІД/А/04/02/01, ІД/А/04/02/02, ІД/А/13/02/01, ІД/А/13/02/02.

Лікарський засіб має протипоказання та можливі небажані побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете поділитися про побічні реакції та/або якість ефективності лікарського засобу, повідомивши звичайно за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 99 30 (вільно за адресою зв'язку), [info\\_sandoz@ukraine.com](mailto:info_sandoz@ukraine.com), [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua). ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28/А (м. Г.).

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

4-66-А3Д-АМ-0921

де цим пацієнтам було виконано тест на COVID-19 і надано інструкції щодо карантину, підтримувального лікування та жарознижувальних засобів. Через кілька днів із цими пацієнтами зв'язалися працівники відділення невідкладної допомоги, повідомивши про позитивний результат обстежень і надавши рекомендації щодо продовження самоізоляції протягом 14 днів. Упродовж цього періоду ми поділили пацієнтів на тих, хто видужав, і тих, чий стан погіршився. У деяких випадках останні потребували госпіталізації та штучної вентиляції легень.

Далі наводимо перебіг хвороби в одній з пацієнток групи А. Пацієнтка № 15 звернулася до відділення невідкладної допомоги за місцем проживання із симптомами, схожими на COVID-19. Їй було проведено тест і надано рекомендацію повернутися додому, самоізолюватися й очікувати на його результат. Через 2 дні працівники лікарні телефонним повідомленням пацієнтці про позитивний результат тесту на COVID-19, принагідно порадивши їй ліжковий режим і допоміжне лікування впродовж обов'язкового періоду карантину (14 днів). Однак упродовж цього періоду стан пацієнтки погіршився й вона вирішила звернутися до свого сімейного лікаря в нашій клініці по дистанційну консультацію. На момент звернення до лікаря пацієнтка скаржилася на сильну задишку, неможливість глибоко вдихнути та сильний кашель. З огляду на можливість приєднання опортуністичної бактеріальної інфекції з подальшим погіршенням стану лікар призначив азитроміцин. На тлі прийому антибіотика пацієнтка почала почуватися краще й під час анкетування повідомила, що, за її суб'єктивними відчуттями, якби вона не розпочала прийом азитроміцину, їй довелося би проводити штучну вентиляцію легень.

Заохочені цим та іншими успішними випадками, лікарі нашої клініки продовжили призначати азитроміцин, оскільки його переваги (лікування опортуністичних бактеріальних інфекцій, зменшення ймовірності загострень хронічних захворювань дихальної системи, потенційні противірусні й імунотропні властивості) переважають над його недоліками (потенціальне формування антибіотикорезистентності, побічні ефекти). Крім дотримання соціальної дистанції та підтримувальної терапії, під час піку пандемії жодних рекомендацій щодо амбулаторного лікування не існувало, тому багатовідні результати застосування азитроміцину давали підстави для подальшого застосування цього препарату в пацієнтів без погіршення клінічного стану.

Телефонне опитування виявило, що повний курс лікування азитроміцином сприяв усуненню симптомів COVID-19 у більшості учасників дослідження. Важливо, що в пацієнтів, яким було призначено азитроміцин, не спостерігали легених ускладнень або погіршення функції легень (поява задишки, сухих хрипів тощо) після проведення лікування, хоча деякі хворі мали залишковий кашель і виділення з носа.

## Висновки

Це обсерваторне дослідження було проведено з метою продемонструвати ефективність азитроміцину в лікуванні COVID-19 на амбулаторному етапі з точки зору клініки сімейної медицини. У разі призначення на ранньому етапі хвороби азитроміцин добре переносився та забезпечував покращення клінічного стану пацієнтів упродовж 7 днів. Застосування азитроміцину сприяло покращенню стану навіть у тих пацієнтів, які звернулися до лікаря при погіршенні стану під час самоізоляції з приводу COVID-19.

Стаття друкється в скороченні.

Tafler L., Danilevsky A., Seth D. Azithromycin in the successful management of COVID-19: a family physician's perspective. 2021 Apr 20.

Перекладає з англ. Лариса Стрільчук

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я  
4-79-АЗД-АИГ-1021

## ДАЙДЖЕСТ

# НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

## МРНК вакцини проти COVID-19 мають високу ефективність для запобігання симптоматичній інфекції в медичних працівниках

Дослідження, опубліковане в Медичному журналі Нової Англії (США), показало, що медичний персонал, який отримав схему із двох доз вакцини Pfizer-BioNTech, мав на 89% менший ризик розвитку симптоматичних захворювань, ніж ті, хто не був вакцинований. Для тих, хто отримав дводозну вакцину Moderna, ризик знизився на 96%.

У дослідженні, яке пройшло в рамках проєкту PREVENT («Запобігання нових інфекцій за допомогою тестування ефективності вакцин»), взяли участь близько 5 тис. медичних працівників із 33 академічних центрів США.

Дослідники також виявили, що мРНК-вакцини, ймовірно, працюють так само добре для людей віком понад 50 років, а також для осіб, які належать до різних расових або етнічних груп, мають супутні захворювання та частіше контактують із хворими на COVID-19.

У людей, які страждають на ожиріння або мають надлишкову вагу, дводозний режим знижував ризик захворювання на 91%; серед тієї ж групи часткова вакцинація (однієї дози) знизилася ризик на 76% порівняно з невакцинованими. Для осіб з артеріальною гіпертензією дводозний режим будь-якої мРНК-вакцини знижував ризик захворювання на 92%, а часткова вакцинація – на 83%.

У медичних працівників, які страждають на астму, схема з двома дозами будь-якої мРНК-вакцини сприяла зниженню ризику захворювання на 91%, тоді як часткова – на 78%. Натомість для людей з ослабленим імунітетом ризик захворювання знижувався лише на 39% незалежно від того, отримали вони одну дозу вакцини чи дві.

Через відносно коротку тривалість дослідження – з грудня 2020-го по травень 2021 року – в ньому не розглядається питання про те, як довго вакцини продовжують забезпечувати захист від COVID-19. Крім того, дані було зібрано до початку широкої циркуляції в США Delta-штаму, тому показник ефективності вакцин нині може відрізнятись від такого проти попередніх варіантів вірусу.

Джерело: <https://www.worldpharmanews.com/research/5817-mrna-covid-vaccines-highly-effective-at-preventing-symptomatic-infection-in-health-workers>

## У хворих на COVID-19 утричі вищий ризик ураження нирок

### Актуальність дослідження

Лонг-COVID-19 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку уражень не лише легень, а й інших систем та органів. Однак ураження нирок при тривалому COVID-19 наразі вивчено недостатньо детально.

### Дизайн дослідження

У період з 1 березня 2020-го по 15 березня 2021 року до досліджуваної групи було зареєстровано 1 726 683 ветерани – мешканці США, в тому числі 89 216 осіб, які пережили 30-денний COVID-19, до контрольної групи увійшли 1 637 467 неінфікованих осіб. Використовуючи зворотні зважені регресії виживаності з поправкою на демографічні та медичні характеристики, а також алгоритмічно вибрані високимірні коваріати, а саме діагнози, використовувані медикаменти та лабораторні тести, дослідники вивчили ризики гострого ураження нирок (ГУН), зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), уремії (термінальної стадії ниркової недостатності) й основних (великих) несприятливих ниркових подій (major adverse kidney events – MAKE), як-от зниження ШКФ  $\geq 50\%$ , уремія або смерть від усіх причин.

### Результати

Окрім гострого захворювання, пацієнти, які перенесли лонг-COVID-19 (тривалість захворювання не менше 30 днів), мали вищий ризик ГУН (aHR=1,94; 95% ДІ 1,86-2,04), зниження ШКФ  $\geq 30\%$  (aHR=1,25; 95% ДІ 1,14-1,37), зниження уремії  $\geq 40\%$  (aHR=1,44; 95% ДІ 1,37-1,51), зниження ШКФ  $\geq 50\%$  (aHR=1,62; 95% ДІ 1,51-1,74), уремії (aHR=2,96; 95% ДІ 2,49-3,51) і MAKE (aHR=1,66; 95% ДІ 1,58-1,74). Спостерігалось поступове збільшення ризику наслідків ураження ренальної системи залежно від тяжкості гострої інфекції (не госпіталізовані, госпіталізовані або скеровані у відділення інтенсивної терапії).

Порівняно з неінфікованими особами контрольної групи у тих, хто вижив після 30-денного періоду COVID-19, спостерігалось надмірне зниження ШКФ на 3,26; 5,20 та

7,69 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> на рік у негоспіталізованих, госпіталізованих і пролікованих у реанімаційному відділенні пацієнтів під час гострої фази інфекції COVID-19 відповідно.

### Висновки

В осіб, які пережили COVID-19, спостерігається підвищений ризик ураження нирок. Лікування після гострої фази COVID-19 має включати терапію захворювань нирок.

Джерело: [Kidney Outcomes in Long COVID](#)

## Грудне молоко матерів, які отримали вакцину від COVID-19, містить антитіла, які борються з хворобою

Згідно з новими результатами дослідження Університету Флориди, грудне молоко годуючих матерів, щеплених від COVID-19, містить значний запас антитіл, які можуть допомогти захистити немовлят від хвороби.

«Наші результати демонструють, що вакцинація забезпечує значне збільшення в грудному молоці рівня антитіл проти вірусу SARS-CoV-2, який спричиняє COVID-19. Це дозволяє зробити припущення, що вакциновані матері можуть передавати набутий імунітет своїм дітям. Ми працюємо над підтвердженням цієї гіпотези в наших поточних дослідженнях», – повідомив старший співавтор дослідження, доцент кафедри мікробіології та клітинної науки UF/IFAS Joseph Larkin III.

«Коли малюки народжуються, їхня імунна система недорозвинена, що ускладнює самостійну боротьбу з інфекціями. У той же час немовлята надто маленькі, щоб адекватно реагувати на певні типи вакцин, – зазначив професор кафедри педіатрії медичного коледжу Університету Флориди, один зі співавторів дослідження Josef Neu. – У цей уразливий період грудне молоко дозволяє годуючим матерям забезпечити немовлят так званим пасивним імунітетом».

«Подумайте про грудне молоко як про ресурс з усіма необхідними інструментами, котрі допомагають підготувати дитину до життя. Вакцинація додає до набору інструментів ще одну позицію, котра має потенціал запобігати розвитку COVID-19, – пояснив професор J. Neu. – Результати нашого дослідження переконують: вакцини можуть допомогти захистити як маму, так і дитину, що є ще однією вагомою причиною вакцинації вагітних або годуючих жінок».

Дослідження проводилося в період із грудня 2020-го по березень 2021 року, коли вакцини Pfizer і Moderna вперше стали доступними для медичних працівників. Для дослідження було відібрано 21 годуючу маму із числа медичних працівниць, які ніколи не стикалися з COVID-19. У рамках випробування тричі були здійснені забори грудного молока та крові матері: перед вакцинацією, після першої дози та після другої дози.

«Ми побачили стійку реакцію антитіл у крові та грудному молоці після другої дози – приблизно в 100 разів вищу порівняно з показниками до щеплення», – розповіла Lauren Stafford, співавтор дослідження.

«Ці рівні також вищі, ніж ті, що спостерігаються після природного інфікування вірусом, – наголосила співробітниця кафедри педіатрії медичного коледжу Університету Флориди Vivian Valcarlos. – Вакцинація матерів для захисту дітей не є чимось новим. Зазвичай майбутні матері роблять щеплення, скажімо, від коклюшу та грипу, оскільки ці захворювання можуть бути серйозною загрозою для немовлят. Малюки також можуть заразитися COVID-19, тому в майбутньому планова вакцинація матерів від вірусу може стати звичайною практикою».

Наразі дослідницька група продовжує з'ясовувати, як грудне молоко, що містить отримані шляхом вакцинації антитіла до COVID-19, захищає немовлят, які його споживають, і як довго ці антитіла зберігаються в грудному молоці.

Професор J. Neu додав, що його лабораторія зацікавлена у вивченні потенційного терапевтичного застосування грудного молока від вакцинованих матерів. «Ми також раді спостерігати за численними дослідженнями, які одночасно проводяться в усьому світі та вивчають антитіла проти SARS-CoV-2 у грудному молоці вакцинованих матерів, – підсумував J. Neu. – Це означає, що наше дослідження підтверджує наявну на сьогодні і дедалі зростаючу кількість доказів».

Джерело: [Breast milk of mothers who received COVID-19 vaccine contains antibodies that fight illness – ScienceDaily](#)



Л.В. Гречанська, к.м.н., кафедра дерматовенерології Української військово-медичної академії;  
О.В. Подлужна, КНП КОР «Київська обласна лікарня», м. Київ



Л.В. Гречанська

## Складні «букети»: місце ципрофлоксацину в лікуванні бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом

Медичне й соціально-економічне значення запальних захворювань уrogenітального тракту інфекційного генезу обумовлене глобальною розповсюдженістю, широким спектром патологічних станів з високою частотою резидуальних проявів, ускладнень, порушень репродуктивної функції або гестаційного періоду, можливістю інфікування новонароджених і розвитку тяжких захворювань у немовлят та дітей.

Структура інфекційних збудників патології людини останніми роками суттєво еволюціонує, не є винятком і запальні захворювання сечостатевого тракту. На тлі інтенсивного розвитку сучасних медичних технологій постійно збільшується кількість пацієнтів з різними ступенями порушень механізмів протинфекційної резистентності, що створює для мікроорганізмів нові екологічні ніші; це, своєю чергою, може стимулювати селекцію мікроорганізмів з новими наборами детермінант вірулентності, що є ознакою зниження адаптації патогенів до нових умов. У результаті селективного пресингу антибіотиків спостерігаються зміни колонізаційної резистентності представників нормальної мікрофлори та її витискання патогенними мікроорганізмами, чому сприяють зміни мікробіоценозів статевих шляхів, що є ознакою зниження загальної та локальної імунної реактивності організму внаслідок різноманітних екзо- й ендогенних причин.

Характерна особливість етіології запальних захворювань нижнього відділу сечостатевого тракту – переважання останніми роками мікст-інфекцій (у середньому в 52% випадків). Патологічний процес, спричинений асоціаціями мікроорганізмів, не є сумою патологічних складників окремих інфекційних агентів. Окремі інфекції в асоціації можуть набувати нових (наразі невивчених) властивостей. Загальні риси, які характеризують перебіг мікст-інфекцій уrogenітального тракту, – висока контагіозність, схильність до хронізації процесу, відсутність стійкого імунітету та можливість рецидиву захворювання.

Важливо зауважити, що в асоціації патогенність кожного «учасника» може набувати визначених змін і в більшості випадків підсилюватися. Крім того, роль того чи іншого асоціата за хронічного перебігу захворювання визначити практично неможливо, тому при змішаній інфекції спостерігаються різноманітні варіанти перебігу захворювання. В низці випадків окремі представники умовно-патогенної мікрофлори чи їхні асоціації (завдяки визначеним умовам) спроможні спричинити запалення, а в інших випадках можуть підтримувати його, що ініційовано іншими факторами.

За допомогою досліджень продемонстровано, що запальні захворювання можуть бути проявом інфекції верхніх відділів сечостатевого тракту, основну роль в якій відіграють грамнегативні

мікробні агенти: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, а також грампозитивні – *Staphylococcus spp.* (*S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. saprophyticus*), *Corynebacterium spp.*, що також свідчить про часте виявлення в пацієнтів мікрококів і стрептококів групи В. Представники інтенстиціальної мікрофлори привертають увагу як агенти, що здатні зумовлювати сечостатеві запалення у зв'язку з можливістю передачі цих мікроорганізмів при оро- й аногенітальних контактах.

Отже, проблема запальних захворювань сечостатевого тракту різноманітного мікробного генезу – актуальне питання медичної науки та практики.

Національною проблемою охорони здоров'я України залишаються інфекції, що передаються статевим шляхом (ПІСШ). За даними Міністерства охорони здоров'я України, в країні щороку реєструють ≈400 тис. нових випадків ПІСШ. Проблему ПІСШ не можна відокремлювати від епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні, оскільки статевий шлях передачі відіграє важливу роль у поширенні ВІЛ-інфекції.

У зв'язку зі спільними рисами епідеміології ВІЛ-інфекції та ПІСШ вони спостерігаються в одних й тих самих хворих. Чітко виокремлюють т. зв. уразливі групи, які мають провідну роль у динаміці епідемічного процесу (працівники комерційного сексу, чоловіки, котрі мають статеві відносини з чоловіками, споживачі ін'єкційних наркотиків тощо). Наявність ПІСШ значно підвищує ризик передачі ВІЛ статевим шляхом (особливо їхні ерозивно-виразкові форми, які прискорюють передачу ВІЛ у декілька разів). Безладні статеві контакти спричиняють перехід ПІСШ від груп підвищеного ризику на все інше населення. ПІСШ мають глибокий негативний вплив на сексуальне та репродуктивне здоров'я в усьому світі.

Відомо, що статевим шляхом можуть передаватися >30 різних збудників інфекційних захворювань (бактеріальні, грибові, вірусні, протозойні інвазії). ПІСШ поширюються переважно при статевих контактах, включаючи оральний, вагінальний та анальний секс. Окрім того, деякі ПІСШ можуть передаватися через кров і препарати крові, а також від матері до дитини під час вагітності й пологів.

Найчастіші симптоми ПІСШ – виділення зі статевих органів, відчуття печіння, болю, ерозивно-виразкові прояви на слизових оболонках.

За відсутності суб'єктивних відчуттів і помітних проявів на слизових оболонках пацієнти не звертаються по медичну допомогу, тому захворювання діагностуються лише при профілактичних оглядах та під час обстежень з підозрою на інші хвороби. Саме тому прихований та малосимптомний перебіг цих захворювань зумовлює відсутність лікування і несвідому передачу інфекції.

Крім добре відомих патогенних збудників ПІСШ, як-от сифіліс, гонорея, трихомоніаз, хламідіоз, мікоплазмоз, зросла роль умовно-патогенної грамнегативної мікрофлори (ентерокок, кишкова паличка, *Klebsiella*), а також анаеробів, котрі в симбіозі з аеробами утворюють високовірулентні полімікробні асоціації, резистентні до більшості антибактеріальних препаратів.

Останніми роками значно зросла захворюваність на ПІСШ серед сексуально активних дівчат і підлітків, чому сприяють вікові особливості, характер репродуктивної поведінки, ранній початок статевого життя, нестійка сексуальна поведінка, недостатнє дотримання правил гігієни, безвідповідальне ставлення до власного здоров'я. Незважаючи на малосимптомний та затяжний перебіг інфекційно-запального процесу, в уражених органах спостерігаються рубцеві зміни тканин, що спричиняє порушення репродуктивної функції. Хворі змушені часто звертатися до лікарів, проводити багаторазові курси лікування, яке не завжди є успішним.

Останніми роками в результаті змін біологічних властивостей збудників ПІСШ, імунологічної реактивності організму людини типовий клінічний перебіг ПІСШ змінився. Крім того, значно еволюціонували мікробні чинники; основними збудниками запальних захворювань сечостатевої системи є асоціації облігатних анаеробних мікроорганізмів і вірусів.

Кожна інфекція має особливості перебігу й уражає різні органи, крім сечостатевої системи. Так, гонорейна інфекція може мати такі форми: свіжа (до 2 міс), хронічна та гонококоносність. Свіжа гонорея розподіляється на гостру, підгостру та торпідну. Швидкий перехід у хронічну форму та малосимптомний перебіг пояснюють складність діагностики гонорейної інфекції. Слід пам'ятати, що гонорея може уражати не лише органи сечостатевої системи в чоловіків і жінок, а й спричиняти гонорейний стоматит, орофарингеальні прояви,

проктит, ураження очей, гонококовий артрит, а також мати прояви на шкірі. В більшості випадків гонорея має мікробні асоціації з трихомонадною інфекцією, що також унеможливає діагностику гонореї унаслідок фагоцитозу його трихомонадою.

До ПІСШ, які мають ерозивно-виразкові прояви на шкірі чи слизових оболонках внутрішніх і зовнішніх статевих органів, належать донованоз (рис. 1), збудником якого є *Calymmatobacterium granulomatis* (родина *Enterobacteriaceae*), м'який шанкр, або шанкріод (рис. 2), що зумовлюється паличкою м'якого шанкру (*Haemophilus ducreyi*), пахова лімфогранулема (рис. 3), яка спричиняється *Chlamydia trachomatis*.



Рис. 1. Донуваноз



Рис. 2. Шанкріод



Рис. 3. Лімфогранулема

Хламідійна інфекція може мати вигляд уrogenітального й екстаргенітального ураження (проктит, фарингіт, пієлонефрит, кон'юнктивіт, пневмонія); найзагрозливіший стан – це хвороба Рейтера, за якої уражаються одночасно сечостатеві органи, очі та суглоби. Частий латентний перебіг цієї інфекції спричиняє несвоєчасну медичну допомогу й ускладнений перебіг.

До збудників сечостатевого мікоплазмозу належать *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum*. Ураження сечостатевої системи характеризується малосимптомним і торпідним перебігом. До хвороб, пов'язаних з мікоплазмозом інфекцією, які мають клінічні прояви на шкірі, належать багаточисельна ексудативна еритема, синдром Стивенса – Джонсона; також можливі ураження нервової системи.

Ендемічні трепонематози (пінта, фрамбрезія, беджель) – інфекційні захворювання, розповсюджені в багатьох країнах світу (насамперед у Латинській Америці, Африці, Північно-Східній Азії). За таких хвороб висип на шкірі схожий на висип при сифілісі та позитивний серологічний реакції на сифіліс. Пацієнти з рідкісними для наших широт захворюваннями можуть з'являтися в різних країнах Європи у зв'язку з міграцією населення, яка спостерігається останнім часом.

Зростання захворюваності на туберкульоз зумовило часту появу його позалегенових форм. Окрім ураження шкіри, туберкульоз може уражати й статеві органи (як у чоловіків, так і в жінок). Клінічні прояви залежать від локалізації процесу та часто імітують інші захворювання сечостатевої системи, а діагностика не завжди відбувається на належному рівні, що також зумовлює пізній початок специфічного лікування й подальше розповсюдження інфекції.

Збудник лепри, який належить до мікобактерій, також може уражати органи сечостатевої системи. Рання діагностика цього захворювання майже неможлива, адже воно є рідкісним, окрім того, лікарі погано обізнані щодо його перебігу.

До інших бактеріальних інфекцій сечостатевої системи належать інфекції, спричинені стрептококами групи В, лістеріями, стафілококами, ентеробактеріями, синьогнійною паличкою, бактеріями, іншими анаеробними мікроорганізмами, а також нейсеріями. Слід зазначити, що шанкриформна піодермія, папульозний псевдосифіліс і хронічна виразка вульви, які належать до піодермій, також мають локалізацію на зовнішніх статевих органах, що ускладнює діагностику, отже, своєчасне лікування таких хворих.

Діагностика ІПСШ відбувається на підставі клінічної картини, ретельного збору анамнезу, відповідної лабораторної діагностики, обстеження контактних осіб. Лише аналіз усіх визначених даних дозволяє установити правильний діагноз, чому значно допомагає використання сучасних лабораторних методів.

Призначення лікування таким пацієнтам без проведення протипідемічних

заходів дуже часто зумовлює повторне зараження та повторне застосування антибактеріальних засобів, які мають низку побічних ефектів.

Надмірне нераціональне застосування антибіотиків (особливо широкого спектра дії) без визначення чутливості до них конкретного збудника, помилкові дози та тривалість їхнього прийому забезпечують розвиток опортуністичних інфекцій, формують стійкість до антибіотиків, провокують метаболічні порушення, токсичні реакції, пов'язані з органотропною дією хіміотерапевтичних препаратів.

Терапевтичне застосування антибіотиків має відповідати низці правил, одним з яких є правило

відповідності (слід урахувати особливості інфекційного захворювання, біотоп ураження, наявність конкретних відомостей про збудника та його антибіотикочутливість). Згідно з висловлюванням провідних учених-інфекціоністів, виявлення збудника за будь-яких умов із поданням максимальних зусиль завжди виправдане результатом лікування.

Саме тому обґрунтоване обрання антибіотика для лікування інфекційних захворювань шкіри та сечостатевої системи важливе не лише для швидкої санації організму, а й для профілактики передачі іншим особам, які перебувають у тісному контакті з цими хворими.

Серед різних груп антибіотиків, які застосовуються для лікування ІПСШ, особливу роль приділяють групі фторхінолонів (табл. 1).

Фторхінолони – велика група антимікробних засобів – інгібіторів ДНК-гідрази. Це високоактивні синтетичні хіміотерапевтичні засоби широкого спектра дії, які характеризуються хорошими фармакокінетичними властивостями та високим ступенем проникнення до тканин і клітин.

Історія появи й еволюція фторхінолонів є досить цікавою. Перший хінолон було отримано випадково в процесі очищення хлорохіну – речовини

Продовження на стор. 42.

# Флапрокс

Ципрофлоксацин 500 мг



Для лікування бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом

- ▶ Широкий спектр антибактеріальної дії<sup>1</sup>
- ▶ Висока активність щодо основних збудників уrogenітальних інфекцій<sup>1</sup>
- ▶ Задовільна переносимість та невисока частота побічних ефектів<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ломикін О.П., Ярош В.В. Фторхінолони в практиці акушера-гінеколога. // Жіночий лікар. – 2006. – №3. – С. 4.

**ФЛАПРОКС. Показання.** Інфекції нижніх дихальних шляхів, викликані грамнегативними бактеріями. Інфекції сечового тракту. Гонікоковий уретрит і цервіцит. Орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*. Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*. Інфекції шлунково-кишкового тракту. Інтраабдоминальні інфекції. Інфекції шкіри та м'яких тканин, викликані грамнегативними бактеріями. Інфекції кісток та суглобів. Легенева форма сибірської виразки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, до інших препаратів групи фторхінолонів або до інших компонентів препарату. Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанидину. **Можливі побічні реакції,** в т.ч. з боку шлунково-кишкового тракту часті нудота та діарея, нечасті: блювання, біль у ділянці шлунка і кишечника, абдоминальний біль, диспептичні розлади, метеоризм; поодинокі розлади: психомоторна збудливість/тривожність, розлади нервової системи: головний біль, головокружіння, розлади сну, порушення смаку; патологія гепатобіліарної системи: підвищення рівня трансаміназ та білірубину. У дітей спостерігається артралгія. Повну інформацію стосовно побічних реакцій містить інструкція для медичного застосування. **Категорія підлегує.** За рецептом. **Виробник.** УОРП МЕДИЦИНА ПЛАН САН. ВЕ. ПДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРП МЕДИЦИНА ПЛАН САН. ВЕ. ПДЖ. А.Ш., Туреччина. **Наказ МОЗ №2260 від 05.12.2018 р. РП №104/12982/01/02 зі змінами.** 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 фармакогляду за тел.: +38 097 693 71 18 / [famaconadzor@biaktina.ua](mailto:famaconadzor@biaktina.ua)



**WORLD MEDICINE**  
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: [info@wm-marketing.com.ua](mailto:info@wm-marketing.com.ua) / [www.worldmedicine.ua](http://www.worldmedicine.ua)



Л.В. Гречанська, к.м.н., кафедра дерматовенерології Української військово-медичної академії;  
О.В. Подлужна, КНП КОР «Київська обласна лікарня», м. Київ

## Складні «букети»: місце ципрофлоксацину в лікуванні бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом

Продовження. Початок на стор. 40.

| Таблиця 1. Основні групи та препарати хінолонів |                                                                                                       |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Покоління хінолонів                             | Препарати                                                                                             |
| I покоління – нефторовані хінолони              | Налідиксова кислота<br>Оксолінова кислота<br>Піпемідова кислота                                       |
| II покоління – монофторхінолони                 | Норфлоксацин<br>Ципрофлоксацин<br>Еноксацин<br>Офлоксацин<br>Пефлоксацин<br>Ломефлоксацин             |
| III покоління – дифторхінолони                  | Левовфлоксацин<br>Спарфлоксацин<br>Грепафлоксацин                                                     |
| IV покоління – трифторхінолони                  | Моксифлоксацин<br>Гатифлоксацин<br>Теміфлоксацин<br>Тровафлоксацин<br>Клінафлоксацин<br>Ситафлоксацин |

препарати активні щодо анаеробів), мікобактерії, хламідії, мікоплазми;

- невисока частота резистентності мікроорганізмів;
- висока біодоступність при прийомі всередину;

- високий ступінь проникнення до тканин і клітин макроорганізму;
- тривалий період напіввиведення та наявність постанабіотичного ефекту, що визначає зручне дозування (1-2 р/добу);

- можливість поєднаного застосування з іншими групами антибактеріальних засобів (бета-лактамами, аміноглікозидами, макролідами, глікопептидами, лінкозамідами, нітроїмідазолами);
- задовільна переносимість препаратів, невисока частота побічних ефектів.

### Клінічне застосування фторхінолонів і фармакокінетичні властивості

Фторхінолони успішно застосовуються при лікуванні різноманітних інфекцій. За допомогою численних контрольованих досліджень продемонстровано високу клінічну ефективність цих препаратів при інфекціях практично будь-якої локалізації (як позалікарняних, так і госпітальних) – сечовивідних, верхніх та нижніх дихальних шляхів, шкіри й м'яких тканин, кісток і суглобів, інтраабдомінальних, кишкових, гінекологічних ППСШ, сепсисі, менінгіті (табл. 2).

Висока активність цих препаратів щодо основних збудників урогенітальних інфекцій (УГІ) дозволяє

*Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Vibrio spp.*, *Yersinia spp.* тощо) та грампозитивних збудників (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* тощо), а також анаеробних (*Mobiluncus*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*) збудників ІПСШ (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*), *Legionella* та *Mycobacterium tuberculosis*.

На особливу увагу заслуговує активність щодо збудника синьогнійної палички, яка нерідко є причиною ІПСШ (з ускладненим перебігом).

Широке застосування ципрофлоксацину обумовлене високою біодоступністю, здатністю препарату до проникнення практично в усі біологічні середовища (за таких інфекцій, як пієлонефрит, епідидиміт і простатит, адже інші препарати не здатні створити необхідні концентрації у тканинах органів-мішеней), високою ефективністю щодо майже всіх груп мікроорганізмів – збудників ІПСШ у порівняльно низьких мінімальних прігнічувальних концентраціях. Резистентність мікроорганізмів до фторхінолонів розвивається повільно, адже, з одного боку, внаслідок бактеріцидної дії практично не залишається персистувальних мікроорганізмів, з іншого боку, в бактерій відсутні ферменти, які їх інактивують.

Серед побічних ефектів ципрофлоксацину (як і інших фторхінолонів), окрім змін з боку шлунково-кишкового тракту, слід звернути увагу на необхідність обережного застосування в осіб похилого віку через несприятливі реакції з боку центральної нервової системи, а також подовження інтервалу QT на ЕКГ. Не застосовують їх у дітей та вагітних.

**Згідно з результатами багатьох досліджень, застосування ципрофлоксацину в пацієнтів з ІПСШ має переваги через виражену терапевтичну дію та менший ризик остаточної колонізації бактеріями органів сечостатевої системи.**

Ципрофлоксацин показаний для лікування хламідіозу, мікоплазмозу, уреаплазмозу, гонореї, шанкроїду та донованозу. Інфекції, спричинені умовно-патогенною флорою, також потребують використання препаратів, які впливають саме на ці збудники, а це є можливим з огляду на антибактеріальні властивості ципрофлоксацину.

Отже, препарати групи фторхінолонів, зокрема ципрофлоксацин, є першою лінією терапії при ІПСШ різної локалізації та ступеня тяжкості, що обумовлено високою ефективністю стосовно збудників ІПСШ, безпекою застосування та тривалим клінічним досвідом використання. У лікуванні ІПСШ, зокрема, використовується ципрофлоксацин компанії World Medicine (Туреччина) Флапрокс 500 мг.

Таблиця 2. Ефективність фторхінолонів при лікуванні УГІ залежно від збудника захворювання

| Мікроорганізми                                                              | Активність фторхінолонів в експерименті in vitro / in vivo                                 | Клінічна ефективність фторхінолонів                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аеробні грампозитивні та грамнегативні бактерії – збудники гнійних процесів | Високоактивні всі фторхінолони (розрізняються за ступенем активності)                      | Всі фторхінолони, в т.ч. при монотерапії (розрізняються за показаннями до застосування)                           |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>H. ducrey</i>                                    | Високоактивні всі фторхінолони                                                             | Всі фторхінолони в монотерапії                                                                                    |
| <i>P. aeruginosa</i>                                                        | Активні всі фторхінолони (розрізняються за ступенем активності)                            | Більшість фторхінолонів (розрізняються за ефективністю), препарат вибору – ципрофлоксацин                         |
| Аеробні бактерії                                                            | Більшість фторхінолонів помірно чи слабо активні, активний / високоактивний моксифлоксацин | Фторхінолони застосовуються в комбінації з антианаеробними препаратами                                            |
| Хламідії, мікоплазми, уреаплазми                                            | Активні / високоактивні ЦФЛ, ОФЛ, ЛЕФЛ, ЛОФЛ, СПАР, МОКСИ                                  | Ефективні в монотерапії ЦФЛ, ОФЛ, ЛЕФЛ, ЛОФЛ, СПАР, МОКСИ                                                         |
| Гарднерелі                                                                  | Фторхінолони помірно активні (розрізняються за ступенем активності)                        | Фторхінолони застосовуються в комбінації з антианаеробними препаратами, вивчається активність МОКСИ в монотерапії |
| Мікобактерії туберкульозу                                                   | Активні / високоактивні ЦФЛ, ОФЛ, ЛЕФЛ, ЛОФЛ, СПАР, МОКСИ                                  | ЦФЛ, ОФЛ, ЛЕФЛ, ЛОФЛ, СПАР, МОКСИ ефективні в комбінації з ОПТП                                                   |
| Збудники сифілісу та трихомоніази, гриби, віруси                            | Неактивні                                                                                  | Не застосовуються при моноінфекції, показані у випадках, ускладнених бактеріальною інфекцією (див. вище)          |

Примітки: ЦФЛ – ципрофлоксацин; ЛЕФЛ – левофлоксацин; ЛОФЛ – ломефлоксацин; МОКСИ – моксифлоксацин; ОПТП – основні протитуберкульозні препарати; ОФЛ – офлоксацин; СПАР – спарфлоксацин.

з антималярійними властивостями (налідиксова кислота). Водночас (з початку 60-х років) у клініці застосовуються піпемідова й оксолінова кислоти. Ці препарати мають обмежений спектр дії, невисоку біодоступність і застосовуються здебільшого при лікуванні неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів і деяких кишкових інфекцій (бактеріальні ентероколіти, дизентерія).

Лише після додавання атома фтору до 6-го положення молекули хіноліну вдалося отримати нові сполуки з вираженою антимікробною дією. Наявність атома фтору (одного чи декількох) і різноманітних груп у різних позиціях визначає особливості антибактеріальної активності та фармакокінетичної дії препаратів.

Провідні позиції (завдяки своїм властивостям) мають сучасні фторхінолони, які відповідають таким характеристикам:

- унікальний для антимікробних засобів механізм дії – інгібування ферменту бактеріальної клітини – ДНК-гідрази;
- високий ступінь антибактеріальної активності;
- широкий спектр антимікробної дії, що включає грамнегативні та грампозитивні аеробні бактерії (деякі

### Антибактеріальна активність

Спектр дії фторхінолонів є досить широким; найбільшу ефективність вони проявляють до грамнегативних бактерій (здебільшого *Enterobacteriaceae*). Що стосується останніх, то активність фторхінолонів є зівставною із цефалоспорином III-IV покоління. Досить високу чутливість до фторхінолонів мають *N. gonorrhoeae* та *N. meningitidis*. Препарати мають виражену дію щодо інших грамнегативних бактерій (*C. jejuni*, *M. catarrhalis*, *Legionella spp.*), у т.ч. *H. influenzae*, включаючи штами, які продукують бета-лактамази.

Найактивнішими щодо грамнегативних збудників є ципрофлоксацин і офлоксацин. Синьогнійна паличка може бути помірно чутливою до фторхінолонів, однак чутливою до ципрофлоксацину.

Фторхінолони III і IV покоління мають високу антипневмококову активність, у зв'язку із чим іноді їх називають респіраторними. Всі препарати цієї групи проявляють активність щодо хламідій, мікоплазм та уреаплазм.

Анаеробні бактерії є стійкими чи помірно чутливими до фторхінолонів, тому при лікуванні хворих зі змішаною аеробною й анаеробною інфекцією фторхінолони доцільно поєднувати з метронідазолом або лінкозамідами.

ефективно застосовувати їх у разі хвороб, які передаються статевим шляхом.

Як монотерапія фторхінолони можуть застосовуватися:

- » при гнійно-запальних процесах сечовивідних шляхів та інфекціях порожнини малого таза;

- » для лікування гонореї та м'якого шанкру;

- » в терапії хламідійної, а також мікоплазменної інфекції.

Оцінюючи значення фторхінолонів у терапії УГІ, необхідно враховувати їхню відносно слабку активність проти бактероїдів. Ця група препаратів не є активною щодо збудника сифілісу, трихомонад, вірусних інфекцій і мікозів. Саме тому **при змішаних УГІ необхідно комбінувати фторхінолони з антимікробними препаратами інших класів**. Позитивна властивість фторхінолонів – хороша сумісність з антианаеробними засобами, антимікотиками, антипротозойними та антивірусними препаратами.

Ципрофлоксацин – представник групи фторхінолонів II покоління, який має високу ефективність проти широкого спектра грамнегативних (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*,



# Антибіотики та COVID-19

У світі продовжує лютувати наймасштабніша вірусна пандемія в історії людства, спричинена новим коронавірусом SARS-CoV-2. У лікуванні COVID-19 у лікарів і досі з'являється чимало запитань, до одних з яких належить доцільність призначення антибіотиків. Добре відомо, що антибіотики на вірус ніяк не впливають, утім, побоюючись приєднання супутньої бактеріальної інфекції, а також можливості пропустити випадки бактеріальних ускладнень, лікарі масово призначають антибактеріальні препарати пацієнтам із COVID-19. Наскільки виправданою є така тактика? На це й інші запитання в межах циклу лекцій Stop Infection: Restart відповів завідувач кафедри інфекційних хвороб Білоруського державного медичного університету (м. Мінськ), доктор медичних наук, професор Ігор Олександрович Карпов.



I.O. Карпов

Доповідач зазначив, що від самого початку пандемії коронавірусної інфекції спостерігалось масове та необгрунтоване призначення антибіотиків. По-перше, до таких дій лікарів підштовхувала пневмонія, котру діагностували в пацієнтів із коронавірусною інфекцією. Насправді при COVID-19 найчастіше розвивається не класична бактеріальна пневмонія, а вірусний пневмоніт, за якого призначення антибіотиків є недоцільним. Широкий спектр клінічних проявів COVID-19 також змушував запідозрити наявність бактеріальної інфекції та призначити антибактеріальний препарат. Часто пацієнти самі вимагають від лікаря призначити їм антибіотик.

Показанням до призначення антибіотиків при COVID-19 є вірусно-бактеріальна пневмонія. Однак постає запитання щодо того, наскільки часто розвивається це ускладнення. Згідно з даними метааналізу 18 досліджень (1450 пацієнтів), у яких повідомлялось про поєднання COVID-19 із бактеріальною/грибковою інфекцією, приєднання бактеріальних/грибкових патогенів було відзначено у 8% госпіталізованих пацієнтів. Зареєстровані копатогени включали *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, види *Candida* та навіть інші віруси (вірус грипу, риновіруси, коронавірус).

Вторинний аналіз продемонстрував масове використання антибіотиків широкого спектра дії, незважаючи на недостатність доказів бактеріальної інфекції. Виявилось, що 72% госпіталізованих хворих отримували протимікробну терапію. Часто спостерігалось одночасне призначення протигрипозних і антибактеріальних засобів у пацієнтів із COVID-пневмонією.

Поширеність коінфекції серед померлих хворих була досить високою, проте істотно варіювала в різних дослідженнях, становлячи від 0 до 50%. У більшості випадків це були інфекційні ускладнення, пов'язані з наданням медичної допомоги. Частота останніх зростала зі збільшенням часу перебування хворого в стаціонарі, а також серед пацієнтів, які перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. У хворих, які перебували в стаціонарі >6 днів, виявляли приєднання *Staphylococcus aureus* (включаючи стійкі до метициліну штами), *Streptococcus pneumoniae* зі множинною лікарською стійкістю, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, а також види *Acinetobacter baumannii*.

У дослідженні, проведеному С. Garcia-Vidal і співавт. (2021) за участю 989 пацієнтів, госпіталізованих із підтвердженою діагнозом COVID-19, у 72 (7,2%) виявлено інші мікробіологічно підтверджені коінфекції (74 бактеріальні, 7 грибкових, 7 вірусних). Позалікарняна коінфекція на момент госпіталізації була відзначена в 31 (3,1%) хворого та здебільшого спричинялася *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pneumoniae*.

Загалом у 42 пацієнтів було зареєстровано випадки внутрішньолікарняної бактеріальної суперінфекції, зумовленої здебільшого *Pseudomonas aeruginosa* й *Escherichia coli*. Середній час від надходження до лікарні до діагностики приєднання суперінфекції становив 10,6 днів.

З огляду на наведені дані можна дійти висновку, що необхідність у призначенні антибіотиків пацієнтам із COVID-19 на амбулаторному рівні надання медичної допомоги з'являється досить рідко. Профілактичне призначення антибіотиків із метою запобігання приєднанню бактеріальної інфекції є абсолютно недоцільним.

Часто з'являються ситуації, коли амбулаторному хворому на COVID-19 призначають антибіотик. Так, це є помилкою, але не критичною. Проте в разі погіршення стану пацієнта лікар може дійти хибного висновку про неправильне обрання антибактеріального препарату та змінити раніше призначений лікарський

засіб на антибіотик з іншої групи. Насправді прогресування COVID-19 зазвичай пов'язане з посиленням вірусної пневмонії, цитокіновим штормом, розвитком судинних ускладнень, за яких антибактеріальна терапія є не лише абсолютно неефективною, а й спричиняє затягування госпіталізації.

У неоднозначних випадках питання про призначення антибіотиків може бути вирішено за допомогою додаткових діагностичних методів, як-от визначення рівня прокальцитоніну, комп'ютерна томографія, мікробіологічні дослідження.

У госпіталізованих хворих призначення антибіотиків є виправданим лише в разі приєднання вторинної бактеріальної інфекції (в більшості випадків бактеріальної пневмонії).

Слід нагадати, що пневмонії поділяються на позалікарняні та пов'язані з наданням медичної допомоги (внутрішньолікарняні), що має певне значення щодо обрання антибіотикотерапії.

Позалікарняна пневмонія:

- ✓ розвивається в позалікарняних умовах або в перші 48 год після госпіталізації;
- ✓ характеризується певним спектром збудників;
- ✓ за позалікарняної пневмонії не спостерігаються істотні проблеми з чутливістю до антибіотиків;
- ✓ несприятливі наслідки при ранній діагностиці та терапії – рідкість.

Пневмонія, пов'язана з наданням медичної допомоги:
 

- ✓ розвивається в госпіталізованих пацієнтів (не раніше 48 год від моменту госпіталізації) або в позалікарняних умовах після випадку госпіталізації;
- ✓ збудники варіюють залежно від відділення та стаціонара (визначальна роль локального мікробіологічного моніторингу);
- ✓ спостерігаються полірезистентні збудники до антибіотиків, вища частота ускладнень і несприятливий прогноз.

Збудниками негоспітальної пневмонії зазвичай виступають *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, представники *Enterobacterales* тощо. У разі госпітальної пневмонії це можуть бути здебільшого *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, грибки.

Ретроспективний аналіз 918 пацієнтів із COVID-19 у м. Ухань (Китай) продемонстрував, що серед інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, найчастіше траплялися пневмонія (32,7%), бактеріємія (24,6%), інфекція сечовивідних шляхів (21,5%). Середні строки розвитку зазначених коінфекцій становили 14,3±8 днів (від 7 до 22 днів із часу настання захворювання). Летальність у разі розвитку інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, становила 15,4% (порівняно із 7,3% за їх відсутності). Усього було виокремлено 43 збудники: 23 грамнегативні, 17 грампозитивних, 5 грибки.

Вторинні інфекції розвивалися в 5-27% хворих на коронавірусну інфекцію, госпіталізованих до стаціонарів м. Ухань (Китай), і в 50-100% пацієнтів із несприятливим результатом лікування. Отже, приєднання бактеріальної інфекції в пацієнтів із COVID-19 істотно збільшує ризик несприятливого результату.

Крім COVID-19, до додаткових факторів, що спричиняють розвиток бактеріальної коінфекції, належать призначення імуномодуляторів, тромбози мікро- та макроциркуляторного русла легень, лімфопенія (Torres A., 2020).

Попередні дані дають змогу припустити високу частоту нозокоміальних пневмоній у пацієнтів із COVID-19 у критичному стані, гострим респіраторним дистрес-синдромом та іншою органною

недостатністю. Зокрема, згідно з даними італійських дослідників, у 65% хворих, переведених на штучну вентиляцію легень, відзначали розвиток бактеріальної суперінфекції (Quaruccio I. et al., 2020).

Диференційну діагностику первинної вірусної та вторинної бактеріальної пневмонії провести досить складно через спільні прояви цих станів: лихоманка, кашель, гіпоксія, інфільтрати на рентгенограмі органів грудної клітки (ОГК). Слід урахувувати, що для бактеріальної інфекції характерними є підвищення рівня прокальцитоніну >0,5 нг/мл, лейкоцитоз, артеріальна гіпотензія. Рутинний моніторинг зазначених параметрів може бути ключем для ранньої діагностики бактеріальних ускладнень. Окрім того, важливо спостерігати за динамікою вже наявних симптомів: поява нових інфільтратів на рентгенограмах ОГК, раніше відсутньої лихоманки, гнійного мокротиння, зміна параметрів респіраторної підтримки.

Згідно з даними L. Landsbury (2020), найчастішими збудниками госпітальних коінфекцій були *Mycoplasma pneumoniae* (42% випадків), *Pseudomonas aeruginosa* (12%), *Haemophilus influenzae* (12%), *Klebsiella pneumoniae* (9%), *Enterobacter spp.* (6%), *Chlamydia spp.* (4%), *Acinetobacter baumannii* (4%), MRSA (1,5% випадків), *Enterococcus faecium* (1,5%). Отже, збудниками госпітальних коінфекцій були переважно грамнегативні мікроорганізми, що є найпроблемнішими з погляду етіотропної терапії.

Потенційні антибіотики, які можуть бути активними щодо зазначених збудників, – колістин і тигеклін. Сучасна концепція комбінованої (ад'ювантної) антибіотикотерапії внутрішньолікарняних інфекцій передбачає призначення двох антибіотиків – основного (поліміксини, тигеклін) і допоміжного (карбапенем, піперацилін/тазобактам, аміноглікозиди, рифампіцин, азтреонам). Таке поєднання дає можливість отримати швидший бактерицидний ефект і запобігати розвитку резистентності збудників.

Комбінація двох карбапенемів може бути застосована як терапія порятунку в пацієнтів із тяжкими інфекціями, зумовленими карбапенемазопroduкувальними штамами *Klebsiella pneumoniae*, в т. ч. у разі резистентності цього збудника до колістину.

Після отримання результатів мікробіологічного дослідження доцільно здійснити перехід від призначення антибіотика з широким спектром дії на антибіотик із вищою активністю щодо цього збудника (деескалаційна терапія). Така тактика дає змогу зменшити ймовірність суперінфікування пацієнта іншими (ще резистентнішими) патогенами та є економічно вигідною.

Окремою проблемою наразі є грампозитивні мікроорганізми, зокрема *Staphylococcus aureus* і *Enterococcus spp.* Простежується зростання поширеності метицилінорезистентних штамів *Staphylococcus aureus* (MRSA). Відомо досить багато випадків виділення *Staphylococcus aureus* зі зниженою чутливістю до ванкомицину (VISA) та близько 20 штамів, резистентних до ванкомицину (VRSA). У першому десятилітті XXI сторіччя з'явилися лінезолідорезистентні штами *Staphylococcus aureus*; зареєстровано випадки стійкості цього збудника до даптоміцину та тигекліну.

На сьогодні одними з найефективніших антибіотиків щодо MRSA вважаються лінезолід і ванкоміцин.

Не слід забувати, що на тлі проведення протимікробної терапії в літніх пацієнтів, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, можливий розвиток клостридіальної інфекції. Саме тому дуже важливо стежити за такими можливими симптомами, як діарея, ілеус, токсичний мегаколон.

Підготував В'ячеслав Килимчук



# Амізон<sup>®</sup> МАКС

пройшов випробування при  
**COVID-19**

в багатоцентровому подвійному сліпому, рандомізованому,  
плацебо-контрольованому клінічному дослідженні\*



В інструкцію для медичного застосування протівірусного лікарського засобу Амізон<sup>®</sup> Макс внесено показання:

**лікування COVID-19 середнього ступеня тяжкості в комбінації з базовою терапією\***

\* - згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Амізон<sup>®</sup> Макс

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/12415/01/01, від «04» липня 2017 р. (наказ МОЗ України від «10» вересня 2021 р. № 1922).  
Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/09/2021/АМІ/ДМ/004



# Препарат Амізон® Макс довів свою ефективність у лікуванні хворих на COVID-19

У березні 2021 року успішно завершилися клінічні дослідження ефективності та безпеки препарату Амізон® Макс у лікуванні пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19). За результатами дослідження із залученням міжнародних експертів до інструкції препарату додано нове показання: лікування COVID-19 середнього ступеня тяжкості в комбінації з базисною терапією.

Коронавірус SARS-CoV-2 хазяйнує у світі вже другий рік. Жертвами пандемії COVID-19, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, стали понад 4,6 млн осіб, а всього переохворіли майже 230 млн. Незважаючи на масову вакцинацію, загроза поширення хвороби залишається актуальною. Це зумовлено тим, що вірус активно мутує, тому виникають труднощі зі створенням колективного імунітету проти нього.

У січні 2020 року вчені-медики розпочали пошук лікарських засобів, які б могли допомогти подолати кризу. У багатьох випадках дослідники зверталися до вже відомих науковій спільноті молекул, які масово використовуються не один рік, як-от рекомбінантний інтерферон альфа-2b, уміфеновір, тилорон, озельтамівір тощо.

Брали участь у таких пошуках й українські науковці, які звернули увагу на енісамію йодид, що є активно речовиною оригінального лікарського засобу Амізон® Макс. Міжнародна дослідницька група з 19 вчених із Німеччини, Великої Британії, Італії, США й України вивчала цю речовину в умовах вірусологічної лабораторії рівня BSL-3 та підтвердила противірусну ефективність енісамію йодиду проти коронавірусу.

Ці результати стали поштовхом до проведення наступного етапу – клінічного дослідження III фази, що здійснювалося на базі 14 лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я України. Було включено майже 600 пацієнтів із COVID-19 середнього ступеня тяжкості, які в комбінації з базисною терапією отримували Амізон® Макс або плацебо по 1 капсулі 4 рази на добу. Лікування тривало повних 7 днів (168 год).

Результати клінічного дослідження продемонстрували, що терапія з використанням лікарського засобу Амізон® Макс пришвидшує покращення стану хворого на COVID-19 порівняно з групою пацієнтів, які отримували плацебо. Препарат запобігає погіршенню стану хворого та збільшенню дихальної недостатності в процесі лікування. Також у пацієнтів, які приймали Амізон® Макс, спостерігалася швидше зменшення вираженості кашлю.

Особливо слід наголосити, що в групі хворих, які приймали у складі комплексної терапії препарат Амізон® Макс, не було зафіксовано жодного летального випадку.



**Ольга Анатоліївна Голубовська,**  
лікар-інфекціоніст,  
доктор медичних наук, професор,  
куратор дослідження:

– Клінічне дослідження проведено згідно з принципами Належної клінічної практики (GCP) і має високий рівень доказовості. Статистики обчислювали німецькі партнери й українські спеціалісти.



**Олександра Ярославівна Пришляк,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувачка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету:

– Я брала участь у дослідженні саме як лікар-практик. Згідно з протоколом я не знала, які з моїх пацієнтів приймають Амізон® Макс, а які – плацебо. Незважаючи

на це, під час дослідження ми мали можливість спостерігати ефективність препарату, бо в частини хворих патологічний процес не прогресував, вони швидше одужували.



**Алла Петрівна Мироненко,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувачка відділу респіраторних та інших вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних

хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»:

– Клінічне дослідження планувалося тому, що були проведені доклінічні випробування, які показали пряму противірусну дію препарату щодо коронавірусу SARS-CoV-2. Дослідження було виконано подвійним сліпим методом, тобто як пацієнти, так і медичні працівники не знали, що саме застосовується – плацебо або препарат Амізон® Макс. Дані учасників були закодовані. До аналізу даних було залучено незалежних експертів з інших країн. Я не знаю іншого подібного дослідження в Україні.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. №UA/12415/01/01 від «04» липня 2021 р. (наказ МОЗ України від «10» вересня 2021 р. № 1922). Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38(044)496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/web-сайт: www.farmak.ua.

УКР/ПРОМО/10/2021/АМІ/П/С/001

## НОВИНИ МОЗ

### МОЗ спільно з Мінцифри та Кіберполіцією протидіє поширенню підроблених COVID-сертифікатів

Вакцинація та генерація COVID-сертифікатів доступні для кожного. Отримати сертифікат можна в декілька кліків у застосунку чи на порталі «Дія». Уже понад 1,4 млн українців згенерували COVID-сертифікати. Утім, деякі люди виготовляють, продають чи купують підробку. Вже зараз правоохоронними органами відкрито сотні проваджень, повідомили під час спільного брифінгу Міністерства цифрової трансформації України, Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та Кіберполіції.

«Часто шахраї обіцяють підробити сертифікати та внести дані в «Дію». Це неможливо, адже «Дія» тільки відображає інформацію з реєстрів. У випадку з COVID-сертифікатами це дані з Електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ). Щоб фейковий COVID-сертифікат з'явився в «Дії», лікар має взяти на себе відповідальність і внести неправдиві дані в ЕСОЗ. Це дуже легко відслідкувати, адже він підписує внесені відомості своїм е-підписом. Спільно з Кіберполіцією ми ретельно відстежуємо випадки підробки COVID-сертифікатів та ПЛР-тестів. Якщо ви бачите, що хтось продає підробні тести чи COVID-сертифікати, одразу повідомляйте в поліцію. Не наражайте себе та близьких на небезпеку», – заявив перший заступник міністра цифрової трансформації України Олександр Вискуб.

Нещодавно уряд погодив ініційований МОЗ законопроект про кримінальну відповідальність за продаж і користування підробленими COVID-сертифікатами. Українцям, які свідомо використовують фейки, загрожує штраф до 34 тис. грн або до 2 років обмеження волі. Медпрацівники, які вносять неправдиві відомості в бази даних, отримають штраф до 68 тис. грн або до 2 років обмеження волі та позбавлення права обіймати посаду. А тих, хто підробки виготовлятиме та продаватиме, буде покарано штрафом до 170 тис. грн або позбавленням волі до 3 років.

«Громадяни, котрі виготовляють і продають підроблені COVID-сертифікати та ПЛР-тести, намагаються не лише обманути систему охорони здоров'я. Своїми діями вони наражають на небезпеку всіх оточуючих. Окрім цього, виготовляючи підроблену документацію, вони підривають авторитет держави на міжнародній арені, піддаючи сумніву легітимність українських COVID-сертифікатів. За фактами підроблення документації органи Національної поліції вже відкрили 486 кримінальних проваджень, 85 особам оголосили про підозру», – повідомив голова департаменту кіберполіції Національної поліції України Олександр Гринчак.

COVID-сертифікати – це документ, який дозволяє поступово повертатися до звичного життя, подорожувати до інших країн і контролювати розповсюдження коронавірусу.

Уряд забезпечив вільний доступ до вакцини, і кожен, хто хоче вакцинуватися від COVID-19, може це зробити й отримати справжній COVID-сертифікат.

«На сьогодні ми вже направили листи-подання до власників 15 закладів охорони здоров'я, де, можливо, відбувалася підробка медичних даних, з вимогою відсторонити від роботи керівників установ. По кожному із цих випадків правоохоронними органами ведеться розслідування. МОЗ заохочує українців робити щеплення та застерігає від вчинків, які не лише не захищають від хвороби, а й порушують закон», – зазначила заступниця міністра охорони здоров'я України з питань цифрового розвитку, цифрових трансформацій і цифровізації Марія Карчевич.

### Місцева влада, медики та громада кожної області зберуться на круглі столи, щоб мотивувати мешканців щепитися від COVID-19

Протягом 5 жовтня – 17 листопада 2021 року в усіх регіонах України відбудуться круглі столи за участі місцевої влади, медичних працівників та представників громади, на яких обговорять актуальні проблеми та шляхи підвищення мотивації медичних працівників і літніх людей до вакцинації.

У рамках круглих столів висвітлюватимуться приклади успішної співпраці між владою, медичною спільнотою, громадськістю з питань вакцинації пріоритетних груп – медичних працівників і осіб віком понад 60 років – від COVID-19.

Питання до обговорення:

- актуальний стан захворюваності та вакцинації від COVID-19 в області;
- покращення доступу до інформації з вакцинації від COVID-19 і надання послуг для літнього населення, в тому числі в сільській місцевості;
- шляхи підвищення мотивації медиків і літнього населення до вакцинації від COVID-19;
- проактивне долучення місцевої влади та громад до проведення вакцинації від COVID-19 і надання інформації, що ґрунтується на даних доказової медицини, для пріоритетних груп.

Учась у круглих столах братимуть представники МОЗ, обласних державних адміністрацій, Бюро ВООЗ в Україні, департаменту охорони здоров'я, Національної технічної групи експертів з імунізацій, Державного експертного центру України, Центру громадського здоров'я МОЗ України, представники громадських організацій, регіональні лідери думок.

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





## Міфи та реалії сучасної діагностики і лікування хронічних захворювань вен



С.М. Мачуський

**11-12 вересня відбулася конференція Pro Family 2021 для професіоналів у сімейній медицині, під час якої значну увагу було приділено проблемі своєчасної діагностики та лікування хронічної венозної патології, з котрою досить часто доводиться мати справу в своїй практиці сімейним лікарям. При веденні таких пацієнтів у лікаря первинної ланки з'являється чимало запитань: чи матиме успіх консервативне лікування, як оцінити ефективність терапії, у який спосіб можна запобігти розвитку ускладнень, коли хворого варто скерувати до судинного хірурга? Відповіді на ці запитання озвучив під час своєї доповіді «Хронічні захворювання вен. Коли звертатися до судинного хірурга?» судинний і ендovasкулярний хірург, флеболог, науковий співробітник центру АнгіоЛайф (м. Запоріжжя), дійсний член ESCVS і EVF Сергій Миколайович Мачуський.**

На початку доповіді Сергій Миколайович наголосив на важливості ранньої діагностики захворювання вен з метою запобігання тяжким ускладненням, у т. ч. тромбоемболії.

Одними з характерних ознак наявності хронічного захворювання вен є поява та швидке прогресування судинних зірочок. Що являє собою цей симптом з погляду анатомії? Судинні зірочки (телеангіоектазії) – це розширені внутрішньошкірні венули й артеріоли червоного та фіолетового кольору, які мають мікроклапани. Їх слід відрізняти від т. зв. ретикулярних вен, котрі є більшими за діаметром (до 2-3 мм) і мають синій колір (зазвичай розташовані субдермально). Згідно із класифікацією CEAP, судинні зірочки об'єднані в один клінічний клас – C1. До факторів ризику їхньої появи належать підвищений індекс маси тіла, гормональні зміни (особливо високий рівень прогестерону, наприклад, у вагітних), спадкова схильність та вік >30 років (до 85% у жінок і до 70% у чоловіків). За наявності в пацієнта цього симптому варто провести УЗД судин вен нижніх кінцівок для виявлення та виключення серйознішого проблем (у середньому 36% пацієнтів мають рефлюкси в підшкірних венах). Однак необхідно мати на увазі, що здебільшого судинні зірочки – це лише косметична проблема, що не спричиняє загрози для життя хворого. Водночас доцільним є скерування пацієнта до флеболога чи судинного хірурга для розгляду можливості естетичного лікування з використанням склеротерапії або черезшкірного лазера. На жаль, ефективних консервативних методів лікування такої патології не існує.

Варто зазначити, що є декілька міфів щодо діагностики та лікування судинних зірочок. Перший з них полягає у тому, що лікування телеангіоектазій з використанням гелів, мазей і комбінації рутин / аскорбінової кислоти здатне ефективно зміцнювати судини. Популярні мазі з гепарином, ретиноїдами й іншим складом – частий запит пацієнтів (через активну рекламу цих засобів), тому нерідко призначаються лікарями. Насправді клінічних досліджень, які б підтверджували їхню клінічну ефективність, не існує. Ці засоби не містяться в жодних клінічних рекомендаціях щодо хронічних хвороб вен за будь-якої клінічної форми (в т. ч. із C1); на практиці «ефективність» поліпшення суб'єктивних симптомів у деяких пацієнтів пояснюється ефектом плацебо. На сьогодні ефективною методикою лікування цієї патології є склеротерапія в комбінації з трансдермальним лазером, яка полягає у введенні спеціального препарату (склерозанту) в просвіт судини, внаслідок чого ушкоджується венозна стінка, що спричиняє облітерацію судини. Однак, незважаючи на те, що телеангіоектазії – естетична проблема, слід пам'ятати про важливе виключення. За появи сплєтін червоних і синіх вен у ділянці біля медіальної шийки (corona phlebectatica) та в разі супутньої наявності інших скарг (відчуття тяжкості, дискомфорту в нижніх кінцівках тощо) вони можуть бути проявом декомпенсованої форми варикозної хвороби (належить до класу C4 поряд з венозними дерматитами – гіперпигментаціями, екземою) та може з ними поєднуватися. Саме тому навіть за відсутності видимих варикозно розширених вен для уточнення діагнозу необхідно обов'язково виконувати УЗД судин вен нижніх кінцівок, оскільки можливе виявлення патології з боку магістральних підшкірних вен, та скерувати пацієнта до судинного хірурга чи флеболога.

Другий міф стосується діагностичного значення болю в проекції судинних сіток і ретикулярних вен та полягає у тому, що він може бути проявом варикозу. Насправді в стінці вен немає больових рецепторів, тому в більшості випадків причиною болю може бути неврологічна, ревматологічна й інша судинна патологія. Больовий синдром може бути проявом тромбоемболії, який ніколи не з'являється в ретикулярних венах, а лише спостерігається у варикозних вузлах (біль за рахунок запалення підшкірної клітковини та шкіри).

Сергій Миколайович навів клінічний приклад. Пацієнт (чоловік віком 35 років) звернувся зі скаргами на появу варикозно розширених вен. Уперше хворий помітив вену на задній поверхні стегна ≈1 року тому, але через відсутність інших симптомів по медичну допомогу не звертався. Варто зауважити, що пацієнт ≈2 років активно займається важкою атлетикою. Впродовж останніх 3 міс відзначає дискомфорт у нижніх кінцівках, який з'являється наприкінці робочого дня. Відомо, що хворий має обтяжений сімейний анамнез: матері та бабусі було проведено хірургічне видалення варикозних вен.

Якою є анатомічна основа та причина появи варикозно розширених вен у цього пацієнта?

Важливо зазначити, що найчастіше основною причиною може бути неспроможність клапанів у системі магістральних підшкірних вен (*vena saphena magna* чи *vena saphena parva*) та поява рефлюксу (зворотного току крові). В результаті венозної гіпертензії відбувається варикозна трансформація притоків цих вен на стегні та гомілці (клінічно видима проблема). Згідно із класифікацією CEAP, такий патологічний стан належить до другої стадії варикозної хвороби – C2.

Механізм формування варикозної хвороби пов'язаний з неспроможністю термінального клапана в ділянці сафено-фemorального співгирла та рефлюксом по стовбур великої підшкірної вени.

Якою має бути подальша тактика в таких випадках?

Як зазначив доповідач, таких хворих слід обов'язково скерувати на проведення УЗД судин вен нижніх кінцівок для виявлення джерела рефлюксу (можливо точно установити лише після УЗД). Згодом пацієнт потребує консультації флеболога для обрання тактики подальшого лікування, яке може передбачати комбінацію консервативних і хірургічних підходів.

Основні ефективні методи лікування варикозної хвороби передбачають хірургічне видалення або абляцію підшкірних вен, причому останнім часом спостерігається тенденція до переваги саме абляції. Серед сучасних методів лікування варикозної хвороби найпоширенішими є термальні та нетермальні способи абляції. Перший вид лікування являє собою вплив лазерної чи радіочастотної енергії, яка трансформуються в тепловий вплив; другий вид лікування полягає у введенні в просвіт вени спеціального ціанакрилатного клею чи склерозанту. Обидва методи позбавляють від проблеми та забезпечують чудовий косметичний результат.

Ще один міф щодо питань лікування варикозної хвороби полягає у такій тезі: при занедбаних стадіях варикозної хвороби неможливо використовувати «новомодні» лазери, а слід здійснювати «старі й добре» хірургічне видалення. Однак результати рандомізованих досліджень свідчать про переваги ендovenозних методик стосовно термінів реабілітації, а видаленні результати не відрізняються від радикального хірургічного

лікування. Саме тому в останніх клінічних настановах Європейське товариство судинних хірургів рекомендує ці методи на противагу хірургічному лікуванню з найвищим (1A) рівнем доказів.

Як аргумент Сергій Миколайович навів ще один клінічний випадок. Пацієнтка (віком 50 років) звернулася зі скаргами на набряк лівої нижньої кінцівки. Зазначена проблема турбує хвору останні 2 роки, причому набряк збільшується в другій половині дня через те, що жінці доводиться працювати стоячи. Пацієнтка має супутнє ожиріння 1 ступеня (індекс маси тіла – 31), збільшення маси тіла за останні 5 років. Приблизно 4 роки тому з'явилася перша варикозна вена на гомілці, яка не турбувала.

Типовий маркер тромбозу глибоких вен, який варто виключити в пацієнта з набряком (навіть у результаті ймовірної варикозної хвороби), – D димер, котрий є продуктом розпаду фібрину та щодо якого існує найбільша кількість упереджень. За наявності гострого набряку кінцівки (особливо після іммобілізації, у разі активного раку) має бути підозра на тромбоз глибоких вен, яка є показанням для визначення рівня D димеру, при цьому слід мати на увазі, що негативна предиктивна цінність цього методу – 100%, а специфічність для тромбозу глибоких вен – 37%. Саме тому при негативному результаті діагност виключається, при позитивному – обов'язковим є проведення УЗД судин.

Якою має бути подальша тактика у вищезазначеному клінічному випадку?

Оскільки найчастішими причинами хронічного одностороннього набряку є хронічна венозна недостатність і лімфедема, пацієнта слід скерувати на УЗД вен. Імовірний діагноз – варикозна хвороба, хронічна венозна недостатність CEAP C3. Тактика – комбінація консервативного та хірургічного лікування.

Також дуже розповсюдженим міфом є переконання, що консервативне лікування варикозу абсолютно неефективне та що кожен випадок потребує лише хірургічного лікування. Це пов'язано як з використанням пацієнтами неправильно підбраного компресійного трикотажу, так і з призначенням їм флеботоніків без будь-якого клінічного ефекту.

Насправді компресійний трикотаж 2 класу компресії, а також веноактивні препарати є ефективними для лікування суб'єктивних симптомів (тяжкість, дискомфорт, біль) та набряків (C3), пов'язаних з варикозною хворобою, й рекомендовані до застосування світовими настановами. Механізм дії веноактивних препаратів має бути спрямований не на корекцію роботи великих вен, а на нормалізацію гемодинаміки та зменшення прозапальної реакції на рівні мікроциркуляції, що неможливо з ізолятивним використанням хірургічних методик.

Необхідно зауважити, що добре зарекомендував себе високоочищений діосмін – найпоширеніший у світі препарат для лікування варикозної хвороби. Механізм його дії складається із 3 напрямів – покращення венозного кровотоку (підвищує венозний тонус, зменшує розтягнутість вен, поліпшує лімфатичний дренаж), мікроциркуляції (зменшує проникність капілярів і покращує дифузю й перфузію кисню) та протизапальної дії (зменшує адгезію лейкоцитів до венозної стінки, блокує вироблення медіаторів запалення) (рис. 1).

Використання діосміну 600 мг (Флебодія) значно зменшує венозні симптоми при тривалому застосуванні (≥2 міс), при цьому їхнє максимальне зменшення спостерігається через 6 міс.

При веденні пацієнтів із хронічними захворюваннями вен слід пам'ятати, що одним із головних методів консервативного лікування також залишається компресійна терапія 2 класу компресії через вплив на патофізіологічні механізми венозної недостатності (зменшення венозної гіпертензії); особливо ефективною вона є у випадках C3+

## Високоочищений діосмін Механізм дії

### Покращення венозного кровотоку

- підвищує венозний тонус
- зменшує розтяжність вен
- поліпшує лімфатичний дренаж



### Покращення мікроциркуляції

- зменшує проникність капілярів і покращує дифузію та перфузію кисню



### Протизапальна дія

- зменшує адгезію лейкоцитів до венозної стінки та їхню міграцію до паравазальних тканин
- блокує вироблення медіаторів запалення

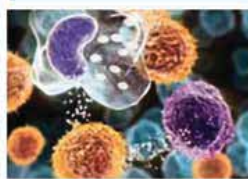


Рис. 1. Високоочищений діосмін: механізм дії

### Лізис тромбу Запалення/фіброз



### Резидуальна венозна обструкція Фіброз / формування трабекул у просвіті вени

### Ушкодження клапанів

### Рефлюкс

### Венозна гіпертензія

### Посттромботичний синдром

Рис. 2. Механізм формування ПТФС

клінічних класів. Саме тому, згідно з рекомендаціями ESVS (2015), компресійна терапія рекомендована як ефективний метод лікування для зменшення симптомів і проявів хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок.

Наступний клінічний випадок: пацієнт (віком 50 років) мав скарги на набряк лівої нижньої кінцівки. Під час огляду виявлено пігментацію шкіри лівої гомілки. Як з'ясувалося, вона з'явилася >10 років тому. Також ≈7 років тому потемніла шкіра правої гомілки. Останні 6 міс хворого турбує виражений свербіж правої нижньої кінцівки. По допомогу до хірургів не звертався, тривало лікувався народними методами. Така клініка свідчить про наявність застійного дерматиту, який є основним симптомом 4 клінічного класу варикозної хвороби (C4 за класифікацією CEAP), що характеризується гіперпігментацією, екземою шкіри (запальна реакція) та зміною підшкірної клітковини (ліпідерматосклероз).

Механізм появи цих ускладнень складається з таких патологічних процесів:

- екстравазація еритроцитів і скупчення молекул гемосидерину в шкірі внаслідок високого венозного тиску на рівні мікроциркуляторного русла;
- хронічна запальна реакція з викидом металопротеїназ і запальних цитокінів, які запускають процес фіброзу підшкірної клітковини (активація фібробластів).

У цьому випадку диференційний діагноз слід проводити з еритематозною формою бешихи, системним васкулітом, дерматофітією (мікозами стоп і гомілок), вузловою еритемою й контактним дерматитом. Важливим кроком діагностики є виключення тромбофлебиту, який



**Флебодія 600 мг. Склад:** 1 таблетка містить діосмін, що відповідає 600 мг діосміну безводного чистого. **Фармакотерапевтична група.** Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТХ C05C A03. **Показання.** Комплексне лікування функціональних станів, що супроводжуються підвищеною проникністю капілярів. Лікування симптомів венозної та лімфатичної недостатності, в тому числі відчуття важкості в ногах, набряку, болі та трофічних розладів. Лікування функціональних симптомів гострого геморою. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі; здуття живота, діарея, диспепсія, нудота, блювання. У поодиноких випадках шлунково-кишкові розлади рідко призводять до припинення лікування. Для зменшення частоти побічних реакцій необхідно приймати лікарський засіб разом з їжею. З боку шкіри та підшкірної клітковини: алергічні реакції, такі як висип, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Діосмін може посилювати судинозужувальну дію адреналіну, норадреналіну. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера ШІСІ, Франція/Innothera Chouzy, France.

має ознаки запалення на підшкірних венах. За підозри варто провести обов'язкове УЗД судин вен і скерувати пацієнта до судинного хірурга. У схожих випадках навіть комплексне лікування (ендовенозна абляція підшкірних вен, компресійний трикотаж, венотоніки) надає відмінний результат.

Найзагрозливіший прояв варикозної хвороби – трофічні виразки нижніх кінцівок. Механізм їхнього формування складається з таких етапів:

- хронічна венозна гіпертензія;
- набряк;
- підвищення проникності капілярів та екстравазація клітин крові;
- формування скупчень гемосидерину;
- ліпідерматосклероз;
- ішемія тканин;
- поява хронічної виразки.

Для точної діагностики потрібне обов'язкове УЗД судин вен та артерій нижніх кінцівок. Діагноз формулюється так: варикозна хвороба, хронічна венозна недостатність CEAP C6 (або C5 – виразка, яка зажила).

Диференційна діагностика трофічних виразок проводиться з артеріальною (периферичний атеросклероз, тромбангіїт Бюргера, хвороба Рейно), невропатичною (цукровий діабет, спінальна травма, сирингомієлія, *tabes dorsalis*, лепра), діабетичною (нейропатичний + судинний компонент), неопластичною (базальноклітинна чи плоскоклітинна карцинома), васкулітною виразками (ANCA-асоційовані або імунотоксичні васкуліти), гангренозною піодермією, виразкою Марторелла тощо.

Лікування такого ускладнення варикозної хвороби складається з ранньої ендовенозної абляції з подальшою консервативною терапією, які спричиняють швидке загоєння трофічної виразки та зникнення дискомфорту.

Іншим тяжким ускладненням варикозної хвороби є посттромбофлебітичний синдром (ПТФС), який також характеризується появою пігментації шкіри та трофічних виразок. Механізм формування цього патологічного стану пов'язаний, з одного боку, з безпосереднім руйнуванням клапанів глибоких вен унаслідок перенесеного тромбозу (зумовлює появу рефлюксу та венозної гіпертензії), з іншого боку, асоціюється з резидуальною венозною обструкцією (формування трабекул у просвіті вени) (рис. 2).

Клінічний перебіг ПТФС складається із 3 послідовних фаз:

- період тромбозу глибоких вен (зворотний набряк);
- початок ПТФС (зворотний набряк, поява гіперпігментації та вен екстазії);
- ПТФС (незворотний набряк, ліпідерматосклероз, формування виразок).

Остання фаза спостерігається в середньому через рік після початку розвитку синдрому.

Діагноз формулюється так: ПТФС, хронічна венозна недостатність CEAP C6. Лікування складається з компресійної терапії та призначення веноактивних препаратів, що спричиняють поступове загоєння виразок і значне поліпшення стану пацієнта.

Наостанок спікер наголосив, що основними причинами хронічної венозної недостатності найчастіше є варикозна хвороба та ПТФС. Клінічний перебіг хронічних захворювань вен завжди прогресує (незалежно від причини). Схематично він відображається в класифікації CEAP.

Унікальний неінвазивний метод діагностики хронічних захворювань вен – УЗД, оскільки з'являється можливість виявити сегменти вен з рефлюксом чи обструкціями, а також визначити подальшу лікувальну тактику. Також УЗД дозволяє оцінити стан глибоких вен і виключити тромбоз (дуже специфічний та чутливий метод), виявити тромбофлебіт, отже, можна отримати повну картину захворювання; саме тому це – золотий стандарт діагностики варикозної хвороби нижніх кінцівок.

Лікарям первинної ланки, котрі мають справу з такою патологією, слід пам'ятати, що сучасні малотравматичні методи лікування є ефективними та можуть бути проведені на будь-яких стадіях хронічної венозної недостатності; вони передбачають ендовенозні методи абляції у комбінації зі склеротерапією, компресійний трикотаж і веноактивні препарати. Зазначені методики лікування надають змогу отримати чудові результати з мінімальною травмою та значним покращенням якості життя хворих із хронічними захворюваннями вен. Саме тому в разі клінічних ознак хронічної венозної недостатності (особливо, якщо вони підтверджені за допомогою УЗД) слід якнайраніше скерувати хворих до судинного хірурга для подальшого лікування.

Підготував Олександр Соловйов



# НЕОФЛОРУМ

## ДІЄВА КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ ЗАХИСНИХ ФУНКЦІЙ КИШКІВНИКА

- ✓ Відновлення балансу мікрофлори кишківника<sup>1</sup>
- ✓ Зміцнення кишкового бар'єру<sup>2</sup>
- ✓ Посилення імунітету<sup>2</sup>



### До складу входять:<sup>1</sup>

- ✓ Лактобактерії
- ✓ Біфідобактерії
- ✓ Сахароміцети буларді

1. Текст етикетування дієтичної добавки Неофлорум

2. Bacteria combined with Yeast - Giving you the best of both worlds - That's Probiotic 2.0!

<https://www.nutraingredients.com/Product-innovations/Bacteria-combined-with-Yeast-Giving-you-the-best-of-both-worlds-That-s-Probiotic-2.0>, дата доступу 23.07.2021

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування ДД «Неофлорум» інакше, ніж це затверджено в тексті етикетування/маркування. Перед застосуванням дієтичної добавки «Неофлорум», будь ласка, ознайомтесь з повним текстом етикетування/маркування. ©2021 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70, [www.pro-pharma.com.ua](http://www.pro-pharma.com.ua).  
Матеріал затверджено: 23.07.2021 Матеріал придатний до: 23.07.2023

Ю.Г. Кузенко, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і титанію МОЗ України, м. Київ

## Порівняння ефективності різних пробіотиків у разі постінфекційного синдрому подразненої кишки

**Синдром подразненої кишки (СПК) є одним із найчастіших гастроентерологічних захворювань. У розвинених країнах на СПК страждають 7-15% популяції, причому частіше він розвивається в жінок і осіб молодого та середнього віку. Хоча причини СПК досі до кінця не з'ясовані, в його патофізіології домінує комбінація психопатологічних факторів і гастроентерологічна дисфункція. Дослідження останніх років свідчать про те, що важливу роль у патогенезі СПК відіграють порушення кишкової мікробіоти (КМ), які спричиняють низькоінтенсивне запалення слизової оболонки кишечника й епітеліальну дисфункцію. Зокрема, встановленим фактором ризику СПК є перенесений гострий інфекційний гастроентерит, який часто поєднується з кишковим дисбіозом.**

Нині виділяють окрему форму СПК, яка дістала назву постінфекційного (ПІ-СПК). Хоча загальноприйнятого визначення ПІ-СПК немає, вважається, що ця форма характеризується першою появою симптомів СПК (згідно з Римськими критеріями IV) після перенесеного гострого гастроентериту в пацієнта, який не мав СПК до інфекції. Критерії ПІ-СПК запропоновано Робочою групою Римського фонду (РГРФ) і представлено в таблиці 1. Розподіл ПІ-СПК на субтипи ґрунтується на консистентності випорожнень (згідно з Бристольською шкалою). Найчастіше трапляється ПІ-СПК із діареєю (ПІ-СПК-Д) та змішаний субтип. ПІ-СПК із закрепами трапляється значно рідше (менш як 10% усіх випадків).

Нещодавно проведений метааналіз об'єднав дані останніх досліджень, які підтвердили, що ПІ-СПК є широко розповсюдженою патологією, котра розвивається залежно від патогена в 10-45% хворих після гострих кишкових інфекцій. У середньому на частку ПІ-СПК припадає близько 10% усіх випадків СПК. Поширеність ПІ-СПК серед осіб, які перенесли інфекційний ентерит (ІЕ), коливається від 4 до 36%. Оскільки епізоди ІЕ протягом усього життя трапляються досить часто (приблизно 1,4 епізоду на рік на 1 особу), а пацієнти з СПК не завжди можуть пам'ятати про перенесені старі та легкі випадки ІЕ, то можна припустити, що реальна патогенетична роль кишкових інфекцій у разі СПК істотно більша. У недавньому систематичному огляді 45 досліджень, який охопив спостереження за 21 тис. пацієнтів з ІЕ протягом від 3 міс до 10 років, середня частота розвитку СПК після ІЕ протягом 12 міс становила 10,1%, а за період спостереження понад 12 міс – 14,5%. У 30 із 45 досліджень було показано, що відносний ризик розвитку СПК протягом 12 міс після ІЕ становив 4,2, а за період понад 12 міс зменшився до 2,3. ПІ-СПК частіше розвивається після бактеріальних гастроентеритів, аніж вірусних. Зокрема, після інфекції *Clostridium difficile* він розвивається приблизно у 25% хворих.

Специфічних лікувальних рекомендацій для ПІ-СПК немає, у зв'язку з чим терапію проводять як у разі СПК залежно від його субтипу. Оскільки більшість пацієнтів із ПІ-СПК мають змішаний субтип або СПК-Д, вони, якщо змога, мають обмежувати чи виключати їжу, багату на FODMAP, а також отримувати відповідне лікування, що включає протидіарейні агенти, антагоністи серотоніну, модулятори КМ, протизапальні засоби, стабілізатори опастих клітин, секвестранти жовчних кислот, психотропні засоби, нові опіоїдні агоністи. Деякі з цих груп препаратів уже давно застосовуються в клінічній практиці, інші ще перебувають на стадії клінічних випробувань.

З огляду на те, що ПІ-СПК ініціюється інфекцією, а порушення КМ можуть бути пов'язані з розвитком симптоматики, як перша лінія лікування розглядається модуляція зміненої КМ шляхом застосування рифаксиміну чи пробіотиків. Незважаючи на те, що деякі дослідження вже показали потенційну користь пробіотиків у разі СПК та ПІ-СПК, однозначної думки щодо їхньої ефективності при цій патології поки що немає. Це диктує необхідність проведення подальших досліджень у цьому напрямі.

Ми порівняли ефективність трьох пробіотиків (лікарські препарати Ентерожерміна та Лінекс, дієтична добавка Неофлорум), які

містять різні штами мікроорганізмів, у лікуванні хворих на ПІ-СПК-Д. До складу Лінексу входять *Lactobacillus acidophilus* (species *L. gasseri*) не менш як  $4,5 \times 10^6$  КУО, *Bifidobacterium infantis* не менш як  $3 \times 10^6$  КУО й *Enterococcus faecium*

не менш як  $4,5 \times 10^6$  КУО. Ентерожерміна містить спори полірезистентного штаму *Bacillus clausii* ( $2 \times 10^9$ ), а Неофлорум – суміш пробіотичних бактерій: *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus helveticus* Rosell-52 та *Bifidobacterium*

Таблиця 1. Критерії ПІ-СПК (РГРФ, 2019)

|                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Рецидивний абдомінальний біль щонайменше 1 раз на тиждень протягом останніх 3 міс, який уперше виник не менш ніж 6 міс тому, що поєднується з $\geq 2$ критеріями:                    |
| • пов'язаний із дефекацією;                                                                                                                                                              |
| • пов'язаний зі зміною частоти випорожнень;                                                                                                                                              |
| • пов'язаний зі зміною форми випорожнень.                                                                                                                                                |
| 2. Симптоми СПК з'являються відразу після завершення гострого інфекційного гастроентериту.                                                                                               |
| 3. Інфекційний гастроентерит діагностується на підставі позитивних культуральних досліджень калу чи за наявності не менш як 2 гострих симптомів (якщо культуру калу отримати неможливо): |
| • лихоманка;                                                                                                                                                                             |
| • блювання;                                                                                                                                                                              |
| • діарея.                                                                                                                                                                                |
| 4. Пацієнт не мав симптомів СПК до початку гострої кишкової інфекції.                                                                                                                    |

Таблиця 2. Базові характеристики обстежених пацієнтів

| Базові характеристики               | Хворі на ПІ-СПК-Д, n=90 |                  |                  | p     |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------|------------------|-------|
|                                     | Група 1, n=30           | Група 2, n=30    | Група 3, n=30    |       |
| Стать, чоловіч/жіноч                | 11/19                   | 10/20            | 10/20            | 0,310 |
| Вік, роки                           | 40,1 $\pm$ 12,1         | 39,4 $\pm$ 11,4  | 38,1 $\pm$ 13,2  | 0,360 |
| Тривалість захворювання, роки       | 2,5 $\pm$ 0,9           | 3,1 $\pm$ 1,5    | 3,0 $\pm$ 1,8    | 0,110 |
| Куріння, п (%)                      | 15 (50%)                | 14 (46,6%)       | 12 (40%)         | 0,114 |
| Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup> | 24,9 $\pm$ 2,8          | 25,5 $\pm$ 2,9   | 22,1 $\pm$ 2,0   | 0,545 |
| IBS-SSS, бали                       | 313,4 $\pm$ 80,3        | 315,2 $\pm$ 77,1 | 320,4 $\pm$ 66,6 | 0,226 |
| FAS, бали                           | 30,6 $\pm$ 4,9          | 31,4 $\pm$ 5,1   | 35,1 $\pm$ 5,2   | 0,630 |
| IBS-QoL, бали                       | 117,8 $\pm$ 19,7        | 109,1 $\pm$ 22,7 | 105 $\pm$ 18,7   | 0,120 |
| Наявність дисбіозу                  | 27 (90%)                | 26 (86,7%)       | 27 (90%)         | 0,640 |

Таблиця 3. Частота висівання (%) і кількість (M $\pm$ m, lg КУО/г) різних видів КМ у обстежених пацієнтів

| Мікроорганізми                                            | Хворі на СПК, n=90 |                | Контроль, n=30 |                |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                           | %                  | lg КУО/г       | %              | lg КУО/г       |
| <i>E. coli</i>                                            | 93,9               | 5,7 $\pm$ 0,3* | 100            | 8,0 $\pm$ 0,6  |
| <i>E. coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями | 21,2               | 6,1 $\pm$ 0,4* | 6,7            | 4,5 $\pm$ 0,4  |
| <i>E. coli</i> (лактозо-)                                 | 12,1               | 7,1 $\pm$ 0,3* | 7,5            | 3,0 $\pm$ 0,4  |
| <i>E. coli</i> (rem+)                                     | 24,2               | 6,8 $\pm$ 0,2  | –              | –              |
| <i>Klebsiella spp.</i>                                    | 30,3               | 6,9 $\pm$ 0,7* | 10             | 4,0 $\pm$ 0,2  |
| <i>Citrobacter spp.</i>                                   | 9,1                | 7,0 $\pm$ 0,3* | 4              | 3,0 $\pm$ 0,2  |
| <i>Proteus spp.</i>                                       | 15,2               | 6,7 $\pm$ 0,3  | –              | –              |
| <i>Enterobacter spp.</i>                                  | 21,2               | 6,5 $\pm$ 0,4* | 6,7            | 3,0 $\pm$ 0,2  |
| <i>S. aureus</i>                                          | 33,3               | 5,2 $\pm$ 0,3* | 6,7            | 3,0 $\pm$ 0,4  |
| <i>S. epidermidis</i> (rem+)                              | 33,3               | 5,2 $\pm$ 0,3* | 3,3            | 3,0 $\pm$ 0,5  |
| <i>S. epidermidis</i> (rem-)                              | 12,1               | 3,1 $\pm$ 0,5  | 23,3           | 3,3 $\pm$ 0,3  |
| <i>S. saprophyticus</i>                                   | 9,1                | 3,2 $\pm$ 0,3  | 26,7           | 3,4 $\pm$ 0,4  |
| <i>S. faecalis</i>                                        | 12,1               | 4,5 $\pm$ 0,3* | 70,0           | 6,1 $\pm$ 0,3  |
| Гриби роду <i>Candida</i>                                 | 42,4               | 5,9 $\pm$ 0,4* | 13,3           | 3,1 $\pm$ 0,2  |
| <i>Bifidobacterium spp.</i>                               | 87,8               | 6,8 $\pm$ 0,5* | 100            | 10,2 $\pm$ 0,3 |
| <i>Lactobacillus spp.</i>                                 | 75,8               | 6,1 $\pm$ 0,3* | 100            | 8,0 $\pm$ 0,4  |

Примітка: \* різниця статистично достовірна щодо контрольної групи (p<0,05).



Ю.Г. Кузенко

*longum* Rosell-175 не менш як  $5 \times 10^9$  КУО, а також дріжджі *Saccharomyces boulardii* 125 мг.

Мета дослідження – порівняти ефективність і безпеку пробіотиків із різним мікробіологічним складом у лікуванні ПІ-СПК-Д.

### Матеріали та методи

Проведено просте порівняльне рандомізоване клінічне дослідження з вивчення ефективності монопробіотика (Ентерожерміна) та мультипробіотиків (Лінекс, Неофлорум) у хворих на ПІ-СПК-Д. Усього обстежено 90 пацієнтів (59 жінок, 31 чоловік) віком від 22 до 64 років (середній вік – 38 $\pm$ 18 років). Діагноз ПІ-СПК встановлювали відповідно до критеріїв, запропонованих РГРФ (табл. 1). Тяжкість перебігу оцінювали за шкалою тяжкості симптомів СПК (IBS-SSS): легка, середньотяжка й тяжка форма визначалися в діапазоні 75-175, 176-300 і понад 300 балів відповідно.

Критерії включення:

- вік – 18-60 років;
- наявність ПІ-СПК-Д відповідно до критеріїв РГРФ;

- тяжкість перебігу – від помірно до тяжкої ( $\geq 175$  за шкалою IBS-SSS).

Критерії виключення:

- наявність системного захворювання, імунodefіциту чи лікування із застосуванням імуномодуляторів;
- вагітність, планування вагітності чи годування груддю;
- перенесені операції на черевній порожнині, за винятком апендектомії, холецистектомії, кесаревого розтину та гістеректомії;
- тяжкі психічні розлади, зловживання алкоголем або наркотиками;
- застосування пробіотиків або антибіотиків протягом 8 тиж до початку дослідження.

Усім хворим виконувалося комплексне лабораторне й інструментальне обстеження, що включало загальноклінічне та біохімічне дослідження крові (печінкові проби, гормони щитоподібної залози, серологічне дослідження на целіакію, електроліти), дослідження калу на кальпротектин, яйця глистів і паразити, ультрасонографію органів черевної порожнини, гастродуоденоскопію та колоноскопію із сегментарною біопсією (для виключення запальних захворювань кишечнику). У всіх хворих на підставі результатів бактеріологічного дослідження калу оцінювали кількісний і якісний склад мікробіоценозу товстої кишки за Епштейн-Литвак і Вільшанською. При цьому визначали вміст основних представників облігатної мікрофлори (біфідо- та лактобактерії, кишкові палички з незмінними біологічними властивостями, фекальні стрептококи), а також вивчали спектр умовно-патогенних мікроорганізмів і різних видів грибів *Candida*. Як контрольну групу було обстежено 30 умовно здорових осіб, які не мали будь-якої гастроентерологічної симптоматики. Базові характеристики хворих наведено в таблиці 2.

Кишковий дисбіоз різного ступеня було виявлено у 80 із 90 хворих на ПІ-СПК (88,8%), що достовірно перевищувало його частоту в контрольній групі. Якісний аналіз КМ показав вищу частоту висівання з фекалій хворих на ПІ-СПК порівняно з контролем різних видів стафілококів, які мають патогенні властивості (*Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis* (rem+)), а також *Escherichia coli* (rem+), лактозонегативна *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* та *Enterobacter spp.*). Частота висівання грибів *Candida* з кишкового досягла значних показників – 42,4% (табл. 3).

Продовження на стор. 50.





Ю.Г. Кузенко, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

## Порівняння ефективності різних пробіотиків у разі постінфекційного синдрому подразненої кишки

Продовження. Початок на стор. 49.

Таблиця 4. Клінічна ефективність лікування (за шкалами IBS-SSS, FAS, IBS-QoL) у хворих на ПІ-СПК-Д

| Показники         | Група I, n=30 |             |            | Група II, n=30 |            |            | Група III, n=30 |            |            |
|-------------------|---------------|-------------|------------|----------------|------------|------------|-----------------|------------|------------|
|                   | 0             | 2 тиж       | 4 тиж      | 0              | 2 тиж      | 4 тиж      | 0               | 2 тиж      | 4 тиж      |
| Респондери, n (%) | 0 (0)         | 16 (53,3)*  | 20 (66,6)* | 0 (0)          | 14 (46,6)* | 16 (53,3)  | 0 (0)           | 14 (46,6)* | 15 (50)    |
| IBS-SSS, бали     | 313,2±77,1    | 186,1±87,2* | 164,4±83,4 | 315,4±80,3     | 245,1±70,3 | 213,3±70,8 | 310,2±75,1      | 235,4±68,3 | 210,3±70,4 |
| FAS, бали         | 30,6±4,9      | 28,1±5,6    | 27,2±5,3   | 31,1±4,9       | 28,4±5,8   | 27,8±5,1   | 31,6±4,7        | 28,5±5,7   | 27,6±5,3   |
| IBS-QoL, бали     | 117,8±19,7    | 118,1±21,4  | 121,3±22,6 | 109,1±22,7     | 115,2±23,9 | 125,4±24,1 | 117,8±19,7      | 118,1±21,8 | 121,3±20,6 |

Примітка: \* p<0,01 порівняно з вихідними значеннями; \* p<0,05 порівняно з групами II та III.

Таблиця 5. Частота та ступінь вираженості кишкового дисбіозу в обстежених пацієнтів до й після лікування

| Ступінь тяжкості кишкового дисбіозу | Група I, n=30 |             | Група II, n=30 |             | Група III, n=30 |             |
|-------------------------------------|---------------|-------------|----------------|-------------|-----------------|-------------|
|                                     | Початково     | Через 1 міс | Початково      | Через 1 міс | Початково       | Через 1 міс |
| 1 ступінь, n (%)                    | 3 (10)        | 8 (26,6)*   | 4 (13,3)       | 10 (33,3)*  | 9 (30)          | 11 (36,6)   |
| 2 ступінь, n (%)                    | 19 (63,3)     | 2 (7,1)*    | 14 (46,6)      | 5 (16,6)*   | 12 (40)         | 4 (13,3)    |
| 3 ступінь, n (%)                    | 5 (16,6)      | –           | 8 (26,6)       | –           | 6 (20)          | –           |
| Усього, n (%)                       | 27 (90)       | 10 (33,3)*  | 26 (86,6)      | 15 (50)*    | 27 (90)         | 15 (50)*    |

Примітка: \* p<0,05 порівняно з вихідною частотою; \* p<0,05 між групами.

Залежно від проведеного лікування всі пацієнти з ПІ-СПК-Д за допомогою комп'ютерного методу випадкових чисел у співвідношенні 1:1:1 були рандомізовані на 3 групи по 30 хворих у кожній. Усі пацієнти отримували базисну терапію, що включала дієту з обмеженням клітковини, спазмолітик (отилонію бромід – по 1 таблетці 3 рази на день) і лоперамід на вимогу. Пацієнтам I групи додатково рекомендували Неофлорум (по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 1 міс), пацієнтам II групи призначали Лінекс (по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 1 міс), III групи – Ентерожерміна (5 мл 2 рази на добу протягом 1 міс). Ефективність лікування в кожній групі оцінювали через 1 міс за кількістю респондентів – пацієнтів, які повідомили про ≥30% зменшення середнього числа випадків найсильнішого болю в животі та ≥50% зменшення кількості днів на тиждень, у які щонайменше одні випадки малих симптомів типу б або 7 відповідно до Бристольської шкали форми випорожнень порівняно з вихідним рівнем [14]. Також ефективність лікування в кожній групі визначали за динамікою абдомінальних симптомів, оцінених за шкалою IBS-SSS, зниження втомти (за допомогою шкали оцінки втомти FAS), а також зміни якості життя (за допомогою шкали оцінки якості життя IBS-QoL) [21, 22]. Як клінічне поліпшення розглядали зменшення числа балів після лікування за IBS-SSS ≤50, за FAS ≥4 та за IBS-QoL ≥14. Негативні результати включали збереження діареї, що потребує припинення чи зміни лікування, та побічні ефекти, що призводять до припинення терапії.

### Результати

У всіх групах у більшості хворих лікування виявилось ефективним, хоча число пацієнтів із позитивною відповіддю та вираженість ефекту між групами дещо відрізнялися (табл. 4). Якщо через 2 тиж після початку лікування число респондентів між групами достовірно не відрізнялося, то через 4 тиж у групі I воно було достовірніше вище, ніж у групах II та III. Зокрема, в групі I через 4 тиж число респондентів (20 із 30 хворих, 66,6%) було достовірно вищим, ніж у групі II (16 із 30 хворих, 53,3%; p<0,01) і групі III (15 із 30 хворих, 50%; p<0,01). Окрім того, в групі I поліпшення/нормалізація консистенції випорожнень відзначалася у 22 (73,3%) осіб, зменшення здуття живота – у 21 (70%), зниження чи нормалізація частоти імперативних позивів – у 21 (70%) хворих, тоді як у групі II аналогічні показники становили 66,6; 53,3 та 60%, а в групі III – 60; 53,3 та 60% відповідно (p<0,01). Ступінь тяжкості симптомів СПК за шкалою IBS-SSS у всіх групах хворих прогресивно знижувався, достовірно зменшуючись порівняно з початковими показниками як через 2 тиж, так і через 4 тиж від початку прийому пробіотиків (p<0,01). Хоча достовірних відмінностей показників IBS-SSS між групами через

2 та 4 тиж відзначено не було, все-таки зменшення абдомінального болю та здуття, а також поліпшення консистенції випорожнень було вираженішим у I групі.

Отже, в пацієнтів із ПІ-СПК-Д додаткове застосування Неофлоруму супроводжувалося підвищенням клінічної ефективності лікування порівняно з таким на тлі застосування інших пробіотиків. Ступінь вираженості втомти (фізичної та розумової), оцінений за шкалою FAS, також зменшився (p<0,05) порівняно з вихідним у всіх групах хворих, хоча відмінності не досягали достовірних значень, як і не було достовірного поліпшення якості життя за показниками IBS-QoL через 2 та 4 тиж після початку лікування.

У більшості хворих на ПІ-СПК перед початком лікування було зареєстровано зміни якості та кількості складу мікрофлори кишечника, які залежали від ступеня тяжкості СПК. Якійсний аналіз КМ показав вищу частоту висівання з фекалій хворих на ПІ-СПК-Д порівняно з контролем різних видів стафілококів і стрептококів, які мають патогенні властивості: *S. aureus* і *S. epidermidis* (гем+), а також *E. coli* (гем+), лактозонегативна *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* та *Enterobacter spp.* Окрім того, виявлено істотне зниження кількісного рівня *Bifidobacterium spp.* (87,8% хворих) і *Lactobacillus spp.* (75,8%). Через 4 тиж після початку лікування в усіх групах хворих було виявлено достовірне зменшення частоти кишкового дисбіозу та ступеня його тяжкості порівняно з вихідними показниками (p<0,05), що достовірно частіше відзначалося в групі хворих, які рекомендували Неофлорум (табл. 5). Слід зазначити, що в пацієнтів I групи також достовірно знизилася частота висівання умовно-патогенної флори. У хворих, які вживали Неофлорум, достовірно рідше, ніж у пацієнтів груп II та III, висівали *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Proteus* та *E. coli* зі зміненими ферментативними властивостями (лактозонегативну), а гемолітичну кишкову паличку після вживання Неофлоруму не було виявлено в жодного пацієнта.

Відповідно, в пацієнтів із ПІ-СПК-Д застосування пробіотика Неофлорум супроводжувалося достовірним як клінічним, так і мікробіологічним ефектом, який був вищим, ніж у інших порівнюваних пробіотиках, як-от Лінекс і Ентерожерміна. Усі хворі повністю завершили лікування, в жодному випадку не було зафіксовано істотних побічних ефектів, які потребували скасування пробіотиків. Проведене дослідження показало, що Неофлорум, який містить пробіотичні штами бифідобактерій (*B. longum*) і лактобактерій (*L. rhamnosus*, *L. helveticus*) у дозі не менш як 5×10<sup>9</sup> КУО, а також дріжджі *S. boulardii* в дозі 125 мг, варто розглядати як безпечну, добре переносиму та високоефективну дієтичну добавку до раціону харчування в пацієнтів із СПК-Д.

### Обговорення

Дослідження останніх років показали, що ПІ-СПК є досить поширеною патологією, що трапляється приблизно в 1 з 10 осіб, які перенесли гострий інфекційний гастроентерит [6, 8]. Оскільки гострий ІЕ є одним з основних факторів ризику СПК, а останній може бути об'єктивно ідентифікований після перенесеної інфекції, це дає змогу спростувати твердження, що СПК є криптгенним станом. Основні фактори ризику ПІ-СПК включають також жіночу стать, молодий вік, певні психологічні чинники до чи під час гострого ІЕ (занепокоєння, депресія, соматизація тощо), а також тяжкість і тривалість перебігу ІЕ. Природний перебіг ПІ-СПК передбачає, що з часом його прояви стихають, а загальний прогноз може бути кращим, аніж за СПК загалом [7]. Патолофізіологія ПІ-СПК є багатофакторною та передбачає порушення моторики, виспівальну гіперчутливість, кишковий дисбіоз, імунну активацію, зміни з боку ендокринних клітин, генетичні чинники. Оскільки специфічні лікувальні рекомендації для ПІ-СПК поки що не розроблено, його терапія аналогічна такій за різних субтипів СПК [8].

Як відомо, в більшості пацієнтів із СПК є зниженою різноманітність КМ зі збільшенням числа ентеробактерій і відносно низькими рівнями бифідобактерій і лактобацил, а також порушенням співвідношення основних філопів КМ [21]. Кишковий дисбіоз наразі розглядають як важливий патогенетичний фактор СПК та ПІ-СПК, отож останнім часом інтенсивно вивчаються різні терапевтичні стратегії, пов'язані з модифікацією КМ, у тому числі застосування пробіотиків і рифаксиміну.

Оскільки в доступній літературі ми не знайшли досліджень, присвячених застосуванню трансплантації фекальної мікробіоти (ТФМ) у разі ПІ-СПК, то провели відповідне випробування її ефективності та безпеки при цій патології порівняно з традиційною фармакотерапією. За своїм дизайном дослідження було сліпим рандомізованим і порівняльним, проведене в паралельних групах хворих на ПІ-СПК. Недоліками випробування були відсутність подвійного сліпого контролю, порівняно невелике число хворих тільки з одним фенотипом (СПК-Д), проведення тільки одноразової процедури. Проте було встановлено, що одноразове виконання ТФМ хворим на ПІ-СПК виявилось ефективним у більшості пацієнтів (понад 60%), причому її ефективність і безпека були зіставні з результатами традиційної 4-тижневої фармакотерапії. Отримані дані узгоджуються з результатами інших досліджень [13–15]. Ефективність ТФМ клінічно виявлялася вже через 2 тиж, поступово збільшуючись до 3 міс спостереження. Перевагою цього методу також є мікробіологічна ефективність, що проявляється вже через 4 тиж у вигляді зменшення частоти та ступеня тяжкості кишкового дисбіозу, збільшення різноманітності КМ, а також у тенденції до нормалізації співвідношення основних

ті філопів. Легкі побічні ефекти ТФМ виникали порівняно нечасто, були короточасними й мінущими, у зв'язку з чим не мали будь-якого істотного клінічного значення.

Останніми роками широко проводяться рандомізовані клінічні дослідження численних пробіотиків, які є похідними традиційної ферментованої їжі, комесальних бактерій, що мають вигідні для організму людини властивості чи отримуються з навколишнього середовища. Застосування пробіотиків показало обнадійливі результати при цілій низці як кишкових, так і позакишкових захворювань, за яких спостерігаються порушення мікробіоти [6, 21, 28].

Сучасні пробіотики повинні відповідати таким вимогам: 1) чинити позитивну дію на організм господаря; 2) не спричиняти побічних ефектів у разі тривалого застосування; 3) мати колонізаційний потенціал, тобто зберігатися в травному тракті до досягнення максимального позитивного ефекту (бути стійкими до низької кислотності, жовчних кислот, протимікробних токсинів і ферментів, які продукуються патогенною мікрофлорою); 4) характеризуватися стабільною клінічною ефективністю, простою технологією отримання [22, 23].

Механізм дії пробіотиків зумовлений наявністю в мікроорганізмів, які входять до їхнього складу, низки функціональних властивостей: здатності виживати в кислому середовищі, ефективно прикріплюватися до епітеліоцитів слизової стінки кишки та колонізувати її, продукувати протимікробні речовини, стимулювати імунну систему, запобігати надлишковому росту та розмноженню патогенних мікробів і відновлювати нормальну мікрофлору кишечника [4, 26]. Протягом травного тракту, мікроорганізми зберігають свою життєздатність і забезпечують тимчасову користь дію на мікрофлору кишечника, модифікуючи її склад і метаболічну активність. Ефективність пробіотиків залежить від багатьох чинників: їхнього складу, стану мікрофлори організму людини, способу життя тощо. Найчастіше призначаються й найкраще вивченими є пробіотики, виготовлені на основі бифідобактерій, лактобацил та ентерококів [21, 22].

Нині постійно зростає кількість робіт із вивчення ефективності різних пробіотичних штамів у разі запальних захворювань кишечника, СПК, діареї, закріпів, вагінітів, atopічного дерматиту, харчової алергії та хвороб печінки [3, 5, 6, 9–12, 17, 20].

Із лікувальною метою можуть застосовуватися пробіотики, що містять такі мікроорганізми, які є звичайними жителями кишечника, найперше бифідо- та лактобацил, а також мікроорганізми, які в нормі в кишечнику людини не живуть (наприклад, *Bacillus cereus* IP 5832 або *S. boulardii*). Ці препарати можуть бути монокомпонентними, тобто включати тільки один вид мікроорганізмів, або багатокомпонентними. Вважається, що для корекції дисбіозу кишечника найдоцільніше використовувати багатокомпонентні лікарські засоби, що містять мікроорганізми з доведеним пробіотичним ефектом. Вони зазвичай призначаються курсами тривалістю не менш як 1 міс [13, 15, 27].

Одним із нових ефективних сучасних комбінованих мультиштамних пробіотиків, які застосовуються в Україні, є Неофлорум (компанія «УА «Про-Фарма»), що містить вдало підібрану комбінацію пробіотичних бактерій: *L. rhamnosus* Rosell-11, *L. helveticus* Rosell-52 та *B. longum* Rosell-175 у дозі не менш як 5×10<sup>9</sup> КУО, а також дріжджі *S. boulardii* в дозі 125 мг. Ці бактерії мають виражену антагоністичну дію стосовно *C. difficile* й інших патогенів, а також сприяють нормалізації КМ.

### ВИСНОВКИ

Застосування пробіотиків продемонструвало обнадійливі результати при лікуванні багатьох станів, пов'язаних із порушеннями мікробіоти. Зокрема, результати проведеного нами дослідження показали ефективність і безпеку нового комбінованого мультиштамного пробіотика Неофлорум у веденні пацієнтів із СПК-Д. Порівняно з іншими пробіотиками (Лінекс, Ентерожерміна) застосування Неофлоруму супроводжувалося вираженим клініко-мікробіологічним ефектом, а саме достовірним частішим зникненням/поліпшенням основних клінічних симптомів, а також зникненням частоти виявлення кишкового дисбіозу після 1-місячного курсового лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

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

Ми у соцмережах:



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



[t.me/HealthUAcom](https://t.me/HealthUAcom)



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





## Сучасні проблеми ожиріння в практиці дієтолога

**Надмірна маса тіла – значна мультисистемна проблема, що спричиняє суттєві наслідки для здоров'я. Кількість людей з діагнозом ожиріння щороку збільшується, отже, лікар щодня має справу з такою патологією. Саме тому до уваги читачів пропонуємо доповідь члена Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN), професора Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук Олени Сергіївни Няньковської, представлену на науково-практичній конференції «Гастротандем 2021: на стику дисциплін».**



О.С. Няньковська

За результатами дослідження National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), проведеного в 2011-2014 рр. у США, >20% населення дитячого віку та >40% дорослих у віковій категорії 40-59 років страждають на ожиріння. Незважаючи на відмінності «західного» типу харчування від звичного для України раціону, статистичні дані є невідомими. За допомогою дослідження STEPS (2019) виявлено, що середній індекс маси тіла (ІМТ) у країні складає 26,8, тоді як нормальним вважається показник до 25. Надмірна маса тіла (ІМТ >25) спостерігалася в 59% населення, ожиріння (ІМТ >30) було діагностовано в 24,8% обстежених. Відомо, що надмірне розростання жирової клітковини знижує чутливість організму до інсуліну, а це сприяє розвитку метаболічного синдрому, який значно підвищує ризик появи серцево-судинних та ендокринних патологій, тому вкрай важливою є його рання діагностика. Для цього користуються рекомендаціями International Diabetes Federation (IDF) та American Heart Association (AHA) 2020 р., згідно з якими для встановлення діагнозу метаболічного синдрому необхідно мати щонайменше 3 із таких критеріїв:

- збільшена окружність талії: >88 см у жінок і >102 см у чоловіків;
- концентрація тригліцеридів >1,7 ммоль/л;
- концентрація холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) <10 ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків і <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у жінок або лікування порушення обміну жирів;
- артеріальний тиск (АТ) >130/85 мм рт. ст або фармакотерапія артеріальної гіпертензії;
- концентрація глюкози в плазмі натще >5,6 ммоль (100 мг/дл) або медикаментозне лікування гіперглікемії.

При надходженні пацієнта з надмірною масою тіла лікар насамперед повинен переглянути раціон харчування хворого для визначення його впливу на метаболізм. У практиці дієтолога для оцінки впливу продуктів харчування на вуглеводний обмін користуються поняттями глікемічного (ГІ), інсулінового індексів і глікемічного навантаження (ГН).

ГІ – показник швидкості та сили підвищення рівня глюкози в крові після вживання певного продукту. За еталон прийнято ГІ глюкози, який дорівнює 100; його величина залежить від терміну зберігання та кулінарної обробки їжі. Наприклад, паста ал денте є кориснішою за повністю зварену, адже має менший ГІ. За цим показником продукти розподіляють на три великі групи, що продемонстровано в таблиці.

| Таблиця. Розподіл харчових продуктів залежно від рівня ГІ |                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рівень ГІ                                                 | Продукти                                                                                                                   |
| Низький (до 50)                                           | вівсяна каша, яблука, бобові, цільнозерновий хліб, огірки, капуста, неочищений рис, молоко, йогурт без наповнювачів, гриби |
| Середній (56-70)                                          | апельсини, абрикоси, вироби з борошна грубого помелу, макарони із твердих сортів пшениці, молода картопля, гарбуз          |
| Високий (>70)                                             | цукор, цукерки, солодкі напої, білий хліб, банани, родзинки                                                                |

Найкраще віддавати перевагу продуктам із низьким ГІ. Виявляється лише професійні спортсмени, для яких їжа з високим ГІ під час і одразу після змагань допомагає швидко відновити сили. Однак продукти з низьким ГІ, вжиті за 2 год до змагань, забезпечать м'язи повільно вивільнюваною енергією.

Часто необхідно враховувати і кількість цукру в їжі, а також швидкість його всмоктування. Крім того, для правильного розроблення дієти важливо знати рівні ГН, які розподіляються на мінімальний (<10), помірний (11-19) та підвищений (>20).

Продукти з низьким рівнем ГН сприяють меншому виділенню інсуліну та повільнішому настанню голоду (через 2-4 год), тоді як його високий рівень зумовлює різке підвищення рівня гормону, а також швидшу появу бажання їсти (30 хв – 1 год). Рекомендована добова норма ГН – не більше 100.

Доповідка зацентрувала увагу на особливостях споживання деяких продуктів. Наприклад, вживання чорного шоколаду (якнайменше із 70% какао-продуктів) є кориснішим через його низький ГІ, відсутність стеаринів і трансжирів, які часто входять до складу молочного шоколаду. Також не рекомендується споживати фреші через високу концентрацію

в них фруктози та відсутність клітковини і пребіотиків. Варто віддавати перевагу смузі.

Як знизити ГІ?

- комбінуйте продукти з високим і низьким ГІ;
- намагайтеся з'їдати їжу з високим ГІ до 16:00, коли підшлункова залоза є найактивнішою;
- обирайте рис басматі замість звичайного;
- звертайте увагу на ступінь стиглості овочів і фруктів, адже це впливає на ГІ (якщо продукт харчування дуже стиглий, це означає, що він має дуже високий рівень ГІ);
- намагайтеся готувати їжу на пару, запікати в духовці чи варити.

Водночас важливим показником вуглеводного обміну є інсуліновий індекс (ІІ), який демонструє рівень синтезу інсуліну при вживанні різної їжі.

Що відбувається за надлишку інсуліну? Насамперед він сприяє утилізації печінкового глікогену, перетворюючи його знову в глюкозу, через що печінка передає сигнал до мозку; це зумовлює помилкове відчуття голоду, що провокує споживання ще більшої кількості їжі, отже, й виділення інсуліну. Цим самим з'являється хибне коло, що і спричиняє ожиріння.

Може здаватися, що продукти харчування з високим ГІ характеризуються високим ІІ, однак певна їжа має суттєву різницю між цими показниками, наприклад, молочні продукти. Так, йогурт має ГІ 35, тоді як ІІ становить 115, тому під час розроблення дієти варто правильно комбінувати продукти. Наприклад, вживання знежиреного сиру разом з медом або пшеничною булкою зумовлюватиме «вибух» рівня інсуліну, розпад печінкового глікогену та швидкий розвиток відчуття голоду, але додавання фруктів матиме протилежну дію через наявність у них харчових волокон і низьких ГІ й ІІ.

При обстеженні пацієнтів з ожирінням важливо також урахувати особливості ліпідного обміну. Основними ліпідами є:

- 1) тригліцериди – нейтральні жири, які продукуються жировими клітинами, печінкою, кишечником і надходять до організму з харчовими продуктами; вважається, що вони є головними енергетичними джерелами клітин;
- 2) ЛПВЩ – єдині ліпіди, які не сприяють формуванню атеросклеротичних бляшок у судинах. Ця особливість обумовлена їхньою активною участю в транспортуванні ХС до печінки, де він утилізується;
- 3) ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) – це найатерогенніші ліпіди. За рахунок транспорту ХС до судинної стінки вони сприяють формуванню атеросклеротичних бляшок;
- 4) ліпопротеїни дуже низької щільності – високоатерогенні ліпіди, котрі є попередниками ЛПНЩ; здійснюють транспорт тригліцеридів із печінки до периферичних тканин.

### Якщо ХС нижче норми – це добре?

Раніше панувала така думка: що меншою є концентрація ХС, то краще. Однак насправді за зниженого рівня ХС підвищується ризик розвитку пухлин. Так, за результатами експерименту (США), який передбачав видалення з раціону ХС і заміну його на маргарин, продемонстровано різке підвищення показників розвитку онкологічних захворювань у населення, що потребувало припинення проведення випробування. Саме тому за гіпохолестеринемії лікарю варто бути вкрай пильним.

### Чому варто боятися ЛПНЩ?

Високі концентрації атерогенних ліпідів підвищують ризик появи не лише серцево-судинних захворювань, а й патологій печінки за рахунок тривалого накопичення жирових крапель у її клітинах з розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП).

За теорією «двох ударів» НАЖХП має два етапи:

- жирову дистрофію (стеатоз) – надходження до органа надмірної кількості вільних жирних кислот і розвиток гепатозу;
- стеатогепатит: окислення вільних жирних кислот з утворенням продуктів перекисного окислення ліпідів й оксидативного стресу спричиняє некроз і апоптоз гепатоцитів з розвитком гепатиту, фіброзу, цирозу та/або раку печінки.

Про наявність патології свідчать підвищені рівні основних печінкових ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, гамма-глутамілтранспептидаза, білірубін) і глюкози, помірна гепатомегалія, ознаки жирової дистрофії, а також підвищення ехогенності печінки на УЗД, КТ.

Лікування ожиріння та пов'язаних з ним патологій передбачає коригування АТ, рівня цукру і ліпідів, але основними методами є модифікація способу життя й дієти. Останні дані свідчать про високу ефективність середземноморської дієти. Наприклад, у своїй публікації С.Л. Aquilante доводить, що після 2 років дотримання середземноморської дієти маса тіла пацієнтів зменшилася на 4 кг, тоді як за іншого раціону – лише на 1 кг. Окрім того, доведено вплив дієти на рівень запальних цитокінів і чутливості до інсуліну, завдяки чому метаболічний синдром спостерігався лише в 44% хворих, тоді як у контрольній групі на нього страждали 87% осіб.

Основними принципами дотримання середземноморської дієти є:

- продукти харчування, збагачені мононенасиченими жирами (наприклад, оливкова олія);
- риба з високим вмістом омега-3 жирних кислот;
- фрукти – 250-300 г/день;
- овочі – 125-250 г;
- горіхи – 25-50 г;
- низькожирові цілі зерна – 400 г.

Основою раціону за середземноморської дієти складають овочі, які мають займати більшу половину тарілки; в разі хорошої переносимості вони можуть бути сирими, але у вечірній годині краще споживати їх після термічної обробки. Варто віддавати перевагу кабачкам, огіркам, капусті, зеленій цибулі, брокколі, руколі та стручковій квасолі (картоплю, буряк і моркву краще споживати в першій половині дня через високі ГІ цих овочів). Рекомендується додавання до раціону квашених овочів через наявність в їхньому складі пре- та постбіотиків.

Пребіотики – неперетравлені компоненти їжі, які вибірково стимулюють ріст та/або активність захисної мікрофлори кишечника; вони містяться в грудному молоці, молочних продуктах, овочах, фруктах, ягодах, крупах, зелені й горіхах. До пребіотиків переважно належать харчові волокна, які не розщеплюються у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я кількість харчових волокон становить 25 г/день, але в країнах Європи цей показник є значно нижчим – 3-11 г, що неодмінно впливає на склад мікробиоти. Доведено, що порушення видового складу бактерій у кишечнику не лише підвищує ризик появи запальних процесів у ньому за рахунок збільшення кількості патогенної флори, а й сприяє виникненню ожиріння та метаболічного синдрому. Так, Р.О. Carvalhal та співавтори у своєму дослідженні виявили, що порушення нормального складу мікрофлори кишечника сприяло підвищенню рівнів запальних маркерів крові та зниженню чутливості до інсуліну. Саме тому популярні сьогодні кетодієти варто призначати з обережністю через їхній негативний вплив на мікробіоту кишечника.

Крім впливу на бактеріальний склад товстого кишечника, харчові волокна мають ще декілька позитивних ефектів на організм; наприклад, при розтягненні стінок шлунка вони зумовлюють раннє відчуття насичення, що сприяє схудненню. Стимулюючи виділення слини та жовчі, вони полегшують травлення, а за рахунок посилення перистальтики кишечника сприяють його очищенню й оновленню, що також допомагає у профілактиці появи онкологічних захворювань.

Водночас незамінною складовою дієти є риба (за рахунок наявності в ній омега-3 жирних кислот); максимальна добова доза омега-3 складає 3 г/день. Слід обирати рибу і морепродукти з низьким вмістом ртуті (креветки, лосось, сардина, оселедець, чорний сиба, лобстер, кефаль тощо) через їх тератогенний ефект і здатність накопичуватися в тілі, спричиняючи інтоксикацію.

Наостанок О.С. Няньковська наголосила на простій істині: «ми – те, що ми їмо». Кожна людина може обирати, якою їй бути; саме від неї залежить стан її організму. Маса тіла та ризик розвитку ожиріння безпосередньо залежать від дієти, тому кожному варто пам'ятати про власний раціон харчування.

Підготував **Євгеній Ботаневич**

# ФЛОРОСПАЗМІЛ

флороглуцинол/триметилфлороглуцинол



## ПРИБОРКАЙ СПАЗМ ТА БІЛЬ<sup>1</sup>

- Ін'єкційний спазмолітик<sup>1</sup>
- Знімає спазми гладких м'язових волокон<sup>1</sup>
- Заспокоює гострий і спастичний біль<sup>1</sup>

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу «ФЛОРОСПАЗМІЛ».

**Склад:** діюча речовина: флороглуцинолу дигідрат, триметилфлороглуцинол; 4 мл розчину для ін'єкцій містять флороглуцинолу дигідрату 40 мг, що відповідає флороглуцинолу 31,12 мг, триметилфлороглуцинолу 0,04 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Інші засоби для лікування функціональних розладів шлунково-кишкового тракту. Код АТХ А03А Х12. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю, пов'язаного з функціональними порушеннями травного тракту та жовчних шляхів; лікування гострого спастичного та больового синдрому при захворюваннях сечовивідних шляхів (ниркова колика); симптоматичне лікування гострого больового синдрому в гінекології. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дослідження, проведені на тваринах, не виявили тератогенного впливу флороглуцинолу. У клінічній практиці досить поширене застосування флороглуцинолу; дотепер не виявлено жодного очевидного ризику вад розвитку плода. За відсутності даних рекомендується уникати застосування лікарського засобу у період годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Флороспазмил не впливає на швидкість реакції та не змінює здатність до керування автотранспортом або іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньовенно або внутрішньом'язово вводять вміст 1 ампули – 4 мл розчину флороглуцинолу дигідрату 40 мг та триметилфлороглуцинолу 0,04 мг. У разі необхідності дозу повторюють, але максимальна добова доза не повинна перевищувати 12 мл розчину (вміст 3 ампул), що відповідає флороглуцинолу дигідрату 120 мг та триметилфлороглуцинолу 0,12 мг. Діти. Досвід застосування у дітей немає. **Побічні реакції.** Шкірно-слизові та алергічні прояви: висипання, рідко – кропив'янка, дуже рідко – набряк Квінке, анафілактичний шок; артеріальна гіпотензія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Делформ Тур. Місце знаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Вулиця Поля Лангевіна, ШАМБРЕ ЛЕ ТУР, 37170, Франція.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Флороспазмил. РП №UA/17113/01/01

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «Про-Фарма». ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарського засобу «Флороспазмил» інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції. Перед застосуванням лікарського засобу «Флороспазмил», заданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції. ©2021 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. [www.pro-pharma.com.ua](http://www.pro-pharma.com.ua). Для повідомлення про небажані явища при застосуванні продуктів компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам +38 044 422 50 72, +38 067 233 90 54, або напишіть [phv@pro-pharma.com.ua](mailto:phv@pro-pharma.com.ua). Матеріал затверджено: вересень 2021 р. Матеріал придатний до: 28.09.2023 р.

PRO PHARMA



С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Український научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ

## Ефективність Флороспазмила при абдоминальному болевому синдромі

Абдоминальний болевий синдром є одним із найбільш частих клінічних проявів при більшості захворювань органів травлення. Боль – це спонтанне суб'єктивне відчуття, що виникає внаслідок надходження в центральну нервову систему патологічних імпульсів з периферії (в відмінності від болезненності, яка визначається при обстеженні, наприклад, при пальпації) [2, 3]. Абдоминальні болі поділяються на гострі, які, як правило, мають недовготривалу тривалість (хвилини, рідко – кілька годин), а також хронічні, які зберігаються або рецидивують протягом тижнів і місяців.

Причини абдоминального болевого синдрому різноманітні і можуть бути пов'язані як з захворюваннями шлункової порожнини, так і з екстраабдоминальною патологією (наприклад, печінкова колика, захворювання малого таза), бути наслідком органічної, так і функціональної патології. По механізму виникнення болі в шлунковій порожнині поділяються на висцеральні, парієтальні (соматичні), відражені (ірадіюючі) і психогенні. Соматична біль обумовлена наявністю патологічних процесів в парієтальній брюшині і тканинах, які мають закінчення чутливих спинномозгових нервів. Основними імпульсами для її виникнення є пошкодження шлункової стінки і шлункової порожнини. Подавляючому більшості хворих з наявністю соматичних болей, як правило, необхідно хірургічне лікування. Висцеральна біль виникає при наявності патологічних стимулів в внутрішніх органах і проводиться симпатичними волокнами. Основними імпульсами для її виникнення є різке підвищення тиску в порожнині органу і розтягнення його стінки (найбільш часта причина), розтягнення капсули паренхіматозних органів, натягнення брыжейки, судинні порушення. Найбільш часто висцеральні болі виникають внаслідок синдрому подразненого кишечника (СРК) і жовчаних дисфункцій. Висцеральні болі, які виникають у хворих як з наявністю органічних уражень органів травлення, так і без них, є наслідком порушення в першу чергу їх дисмоторних функцій. В результаті в порожнині органів підвищується тиск і/або спостерігається розтягнення їх стінок, виникають умови для формування висхідних ноцицептивних імпульсів.

Моторна функція шлунково-кишкового тракту (ЖКТ) визначається активністю гладком'язових клітин, які знаходяться в прямо пропорційній залежності від концентрації цитозольного  $Ca^{2+}$ . Іони кальцію, активуючи внутрішньоклітинні біоенергетичні процеси (фосфорилювання білків, перетворення АТФ в цАМФ і др.), сприяють з'єднанню нитей актина і міозина, що забезпечує скорочення м'язового волокна. Одним з умов, необхідних для скорочення м'язового волокна, є висока активність фосфодієстерази, яка бере участь в розщепленні цАМФ і забезпеченні енергією процесів з'єднання актина з міозином. В регуляції транспорту іонів кальцію бере участь ряд нейрогенних медіаторів: ацетилхолін, катехоламіни (норадреналін), серотонін, холецистокінін, мотилін і др. Зв'язування ацетилхоліна з М-холінорецепторами сприяє відкриттю натрієвих каналів і входженню іонів натрію в клітку. Останнє знижує електричний потенціал клітинної мембрани (фаза деполаризації) і призводить до відкриття кальцієвих каналів, через які іони кальцію надходять в клітку, викликаючи м'язове скорочення.

Основні напрямки купірування болевого абдоминального синдрому включають:

- етіологічне і патогенетичне лікування основного захворювання;
- нормалізацію порушень моторики;
- зниження висцеральної чутливості;
- корекцію механізмів восприяття болей.

Найбільш часто в купіруванні гострих абдоминальних болей застосовуються спазмолітики, механізм

дії яких реалізується через зменшення скорочень гладкої мускулатури. Крім того, деякі спазмолітики також можуть впливати на підвищену висцеральну чутливість [9]. С фармакологічної точки зору спазмолітики можна розділити на 2 основні групи – антихолінергічні препарати і прямі релаксанти гладкої м'язової тканини (миотропні спазмолітики). Кожен представник цих груп має як переваги, так і визначені недоліки, що обмежують їх клінічне застосування [3-5].

Ефективність антихолінергічних препаратів, таких як скополамін (гіосцин), діцикломін або трифенілін бромід, обумовлена блокадою мускаринових рецепторів, розташованих в стінці кишечника, і виникає внаслідок цього швидкого і вираженого, хоча і недовготривалого, спазмолітичного ефекту. На жаль, широке застосування цих препаратів обмежується неспецифічністю їх дії і блокадою М-рецепторів гладком'язової мускулатури інших органів, що призводить до атропіноподібних побічних ефектів і обумовлює небажаний профіль безпеки і переносимості, тому в зв'язі з цими атропіноподібними побічними ефектами ці препарати довго не застосовують (прийм «по вимозі»), звичайно в період декількох днів [1].

Серед міотропних спазмолітиків виділяють 3 основні групи з різними механізмами дії. Перша група – це неспецифічні спазмолітики, такі як папаверин і дроперин, які є блокаторами фосфодієстерази цАМФ і цГМФ. Друга група – селективні блокатори кальцієвих каналів – пінаверин бромід, тилонідин бромід і флороглюцінол дигідрат, які вибірково впливають на гладкі м'язи ЖКТ. Третя група – селективні блокатори натрієвих каналів гладких м'язів ЖКТ, такі як мебеверин. Остаточний етап дії будь-якого з цих спазмолітиків – це зменшення концентрації іонів кальцію в міоциті

і гладком'язової релаксації [1, 6, 10]. Вони проявляють свою ефективність в відношенні симптоматики в зв'язі з тим, що знижують скоротливу активність або спазми шлунково-кишкового тракту, які асоціюються з болем. Як правило, неспецифічні спазмолітики, які викликають швидкий і виражений, але короточасний ефект, також довго не застосовують і призначаються в основному для купірування вираженого болевого синдрому. Наоборот, селективні блокатори кальцієвих або натрієвих каналів викликають більш тривалий ефект, є більш безпечними і добре переносяться, в зв'язі з чим зазвичай застосовують в курсовому (тижнів, місяців) лікуванні.

Одним з популярних в Європі спазмолітиків є флороглюцінол дигідрат – неатропіновий спазмолітик, селективний блокатор кальцієвих каналів з елементом системної дії. В Україні цей препарат в ін'єкційній формі зареєстрований під торговою назвою Флороспазмил. Флороглюцінол селективно блокує  $Ca^{2+}$ -канали і  $Ca^{2+}$ -депо при надлишку  $Ca^{2+}$ , обмежує вихід  $K^{+}$  з клітки і перешкоджає розвитку спазма гладком'язової клітки, не викликаючи атонії або гіпотонії кишечника. Завдяки системному всасуванню і виведенню, спазмолітичний ефект реалізується не тільки в кишечнику, але і в жовчовивідних шляхах, а також в уrogenітальному тракті. В відмінності від неспецифічних спазмолітиків у флороглюцінола відсутні системні побічні ефекти. Менш важливим механізмом дії флороглюцінола є його інгібувальний ефект на циклооксигеназу-1 і -2. Таким чином реалізується вплив препарату на каскад арахідонової кислоти і біосинтез простагландинів, що зменшує запалення і покращує роботу різних ланок імунітету. Згаснення NO-опосередованих механізмів полегшує передачу збудження внаслідок розтягнення ЖКТ і, як наслідок, просування внутрішньокішкового вмісту вздовж тракту суттєво знижує тиск гладком'язових клітин. Захисний вплив флороглюцінола на клітку здійснюється в умовах окислювального стресу, опосередкованого активацією каталази.



С.М. Ткач

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих з абдоминальним болевим синдромом

| Базові характеристики                   | Група 1, n=20 | Група 2, n=20 | Група 3, n=20 |
|-----------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Пол (чоловік/жінка)                     | 10/10         | 15/5          | 7/13          |
| Вік (роки)                              | 40,1±12,1     | 42,4±11,4     | 41,3±10,4     |
| Тривалість захворювання, роки           | 4,3±0,9       | 4,4±1,5       | 5,0±1,4       |
| Індекс маси тіла                        | 29,9±3,8      | 25,5±2,9      | 26,5±2,8      |
| Середня інтенсивність болю, бали по ВАШ | 6,5±1,8       | 6,6±1,9       | 5,4±1,0       |
| Середня тривалість болю до лікування, ч | 4,8±0,8       | 5,4±0,9       | 22,6±3,9      |
| Супутуючі симптоми:                     |               |               |               |
| • метеоризм                             | 8 (40%)       | 5 (25%)       | 14 (70%)      |
| • тошнота/рвота                         | 6 (30%)       | 5 (25%)       | 4 (20%)       |
| • порушення дефекації                   | 10 (50%)      | 8 (40%)       | 18 (90%)      |

Таблиця 2. Ефективність Флороспазмила в різних групах хворих

| Повне купірування болю                                     | Група 1, n=20 | Група 2, n=20 | Група 3, n=20 |
|------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| 1-й день                                                   | 14 (70%)      | 16 (80%)      | 10 (50%)      |
| 2-й день                                                   | 16 (80%)      | 18 (90%)      | 14 (70%)      |
| 3-й день                                                   | 18 (90%)      | 20 (100%)     | 16 (80%)      |
| Виражене полегшення болю в 1-й день                        | 18 (90%)      | 20 (100%)     | 16 (80%)      |
| Середня інтенсивність болю після 1-ї ін'єкції, бали по ВАШ | 1,5±0,3       | 1,6±0,3       | 1,4±0,2       |
| Полегшення / купірування болю після 1-ї ін'єкції, хв       | 8,36±1,3      | 8,46±1,3      | 7,6±1,3       |
| Середнє число ін'єкцій до повного купірування болю         | 4,6±0,5       | 3,8±0,5       | 5,6±0,6       |

Таким образом, за счет сложного комбинированного механизма действия реализуется спазмолитический эффект флороглюцинола на уровне организма: ингибируются спазмы гладкой мускулатуры при сохраненной перистальтической активности. Изучение влияния флороглюцинола на желчный пузырь и желчные протоки показало, что данное соединение частично блокировало сокращения изолированного желчного пузыря, стимуляцию оттока желчи и потенцирование эффектов катехоламинов. Не менее эффективным было применение флороглюцинола в урологии. В частности, проводилось рандомизированное исследование эффективности тамсулозина, нифедипина и флороглюцинола в купировании почечной колики (камни в дистальном отделе мочеточников) [8]. В этих клинических исследованиях эффективность флороглюцинола была подтверждена по таким показателям, как продолжительность пребывания в стационаре, сроки выведения камней, обезболивающее действие, потребность в дальнейшей госпитализации и эндоскопическом лечении, а также число потерянных рабочих дней, уровень качества жизни и наличие побочных эффектов. Введение флороглюцинола значительно ослабляло почечную дисфункцию и гипотологические повреждения, вызванные ишемией. Флороглюцинол также проявляет спазмолитическое действие на матку. В частности, проведенное клиническое исследование [7] подтвердило способность флороглюцинола эффективно улучшать раскрытие шейки матки во время родов и хорошую переносимость как организмом матери, так и новорожденного.

Нами проведено открытое клиническое исследование эффективности и безопасности Флороспазмила у 60 больных с абдоминальными болями, возникшими вследствие билиарной патологии (желчнокаменная болезнь, гипермоторная дисфункция желчного пузыря – группа 1), мочекаменной болезни (группа 2) и СРК (группа 3). Характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

У всех больных после клинического обследования, включающего осмотр хирурга, общеклинические и биохимические анализы, УЗИ органов брюшной

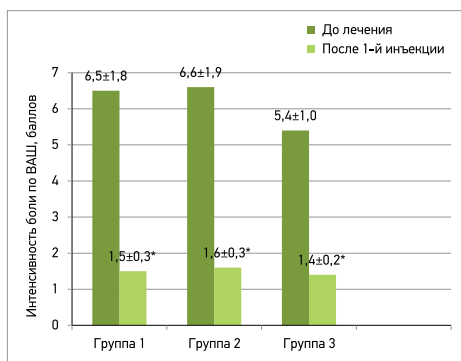


Рис. Интенсивность боли по шкале ВАШ (0-10 баллов) после 1-й инъекции Флороспазмила

Примечание: \*  $p \leq 0,01$  по сравнению с исходным.

полости и ЭГДС (при болях в верхней части живота), была исключена острая хирургическая патология. Флороспазмил вводился в разные сроки после появления абдоминальной боли внутримышечно по 4,0 мл 2 р/день (в зависимости от купирования или облегчения болевого синдрома в течение 1-3 дней). В качестве критериев эффективности оценивали количество больных с полным или частичным купированием боли и сопутствующих симптомов, а также скорость и степень снижения интенсивности боли по 10-балльной визуальной-аналоговой шкале (ВАШ). Выраженность абдоминальной боли в баллах оценивалась при помощи ответов на вопрос: «Как Вы оцениваете интенсивность боли в животе по шкале от 0 («полное отсутствие боли») до 10 баллов («сильная боль, какая только может быть»)». Оценивали также переносимость лечения и частоту побочных эффектов. Полученные результаты представлены в таблице 2 и на рисунке. Проведенное исследование показало, что практически у всех больных применение Флороспазмила было эффективным и безопасным,

причем абдоминальный болевой синдром (независимо от его природы) купировался или значительно уменьшался уже после 1-й инъекции через 8-10 мин. Средняя интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ после 1-й инъекции снижалась в 3-4 раза. Выраженное облегчение боли в течение 1-го дня отмечено в 1-й группе у 90%, во 2-й – у 100%, в 3-й – у 80% больных. Если в течение 1-го дня полного купирования болевого синдрома не отмечалось, сохраняющиеся боли низкой интенсивности мы трактовали как остаточные; практически во всех случаях они были связаны с динамическим парезом кишечника после приступа желчной или почечной колики. Полное купирование абдоминальной боли в течение 1-го дня в 1-й группе было отмечено у 70%, во 2-й – у 80%, в 3-й – у 50% больных. В течение 2-го дня болевого синдрома полностью купирован соответственно у 80, 90 и 70% больных; в течение 3-го дня – соответственно у 90, 100 и 80% больных. Таким образом, эффективность Флороспазмила в купировании или выраженном облегчении болевого синдрома была более выражена у больных с билиарной патологией и мочекаменной болезнью.

Каких-либо неблагоприятных побочных эффектов при применении Флороспазмила в указанной дозировке не было; все больные переносили лечение хорошо.

Таким образом, наше открытое исследование свидетельствует об эффективности и безопасности инъекционного введения Флороспазмила для купирования или выраженного уменьшения интенсивности абдоминальной боли у подавляющего числа больных с билиарными дисфункциями, почечной коликой на фоне мочекаменной болезни и СРК. Его несомненными преимуществами являются высокая эффективность в купировании болевого синдрома, высокая скорость достижения облегчения / устранения боли, сравнимая с плацебо безопасность и переносимость, благодаря чему он практически не имеет противопоказаний (за исключением идиосинкразии).

Список литературы находится в редакции.



## НОВИНИ МОЗ

### НСЗУ контролює тиме умови виконання договорів про медичне обслуговування населення

Уряд затвердив зміни до Положення про Національну службу здоров'я України (НСЗУ), які покладають на неї обов'язки контролю виконання надавачами медичних послуг умов договорів про медичне обслуговування населення.

Затверджені зміни передбачають, зокрема, моніторинг:

- наявності необхідного обладнання, яке потрібне для якісного й ефективного лікування та порятунку життя;
- наявності необхідної кількості лікарів та інших медичних працівників, обсягів або кількості наданих медичних послуг пацієнтам;
- достовірності та повноти інформації, поданої у звіті до НСЗУ, за яким здійснюється оплата наданих медичних послуг.

Такі зміни сприятимуть цільовому використанню державних коштів у програмі медичних гарантій, встановлюють більш чіткі та прозорі відносини в межах договорів між НСЗУ та закладами охорони здоров'я.

«НСЗУ розпоряджається бюджетними коштами та виплачує закладам охорони здоров'я гроші за надані медичні послуги за договорами, закуповує медичні послуги в інтересах пацієнтів. І в інтересах пацієнтів служба має контролювати, як ті, хто надає медичні послуги, виконують умови договорів про медичне обслуговування населення», - коментує міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко.

У зв'язку з цими змінами оновлена Типова форма договору про медичне обслуговування населення за програмою медичних гарантій, зокрема:

- уточнені типи моніторингу, який здійснює НСЗУ (моніторинговий візит, документальний та автоматичний моніторинг), а також оформлення результатів його проведення;
- запроваджується диференціювання порушень умов договору та санкцій за ці порушення, а також послідовність їх застосування - від здійснення перерахунку сплачених коштів за договором до медичних послуг, наданих з порушенням, до зупинки НСЗУ оплати медичних послуг за договором (у разі відмови здійснення перерахунку).

Також передбачається можливість впровадження спільних заходів НСЗУ та медичних закладів щодо покращення медичного обслуговування конкретною лікарнею. Для цього складається та підписується план заходів з удосконалення медичного обслуговування, який надавач має виконати у встановлені строки. Такі заходи допоможуть створити єдині критерії дотримання вимог до якості надання медичної допомоги, які гарантуватимуть пацієнтам надання належної медичної допомоги за програмою медичних гарантій.

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



### Науково-практична конференція з міжнародною участю Поліморбідна патологія органів травлення в практиці сімейного лікаря

4-5 листопада  
Захід проводиться у форматі онлайн

#### НАУКОВА ПРОГРАМА

- Особливості ведення хворих із поліморбідною патологією в умовах COVID-19
- Особливості клінічних проявів поліморбідної патології
- Особливості діагностики та лікування поліморбідної патології
- Поліморбідна патологія в дитячій гастроентерології
- Профілактика, діагностика та лікування захворювань органів травлення
- Гастроентерологічні ускладнення перебігу COVID-19

Участь у конференції безкоштовна.

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК: член-кореспондент НАМН України, головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Ю.М. Степанов.

#### ОРГКОМІТЕТ

В.І. Діденко, к.м.н., заступник директора з наукової роботи  
e-mail: vladdidenko23@gmail.com, тел.: +380 (67) 560-12-28

Н.Г. Гравіровська, к.м.н.  
e-mail: gastro.grav@gmail.com, тел.: +380 (50) 134-92-54; +380 (98) 828-45-47



# ПЕМОЗАР

Езомепразол є S-ізомером омепразолу\*



Р.П. № UA/16240/01/01  
Наказ МОЗ України від 16.08.2017 № 944



Р.П. № UA/13925/01/02  
Наказ МОЗ України від 31.10.2019 № 2205



Р.П. № UA/13925/01/01  
Наказ МОЗ України від 31.10.2019 № 2205

**Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПЕМОЗАР (PEMOZAR)\*.**

**Склад:** діюча речовина: esomeprazole; 1 флакон містить езомепразолу натрію еквівалентно езомепразолу 40 мг. **Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій та інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагіальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонного насоса. Код АТХ A02B C05. **Клінічні характеристики. Показання. Дорослі.** Антисекреторна терапія у випадках, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу. **Діти та підлітки віком від 1 до 18 років.** Антисекреторна терапія у випадках, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) у пацієнтів з ерозивним рефлюксним езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу. **Спосіб застосування та дози. Дорослі.** Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо використовувати пероральний шлях введення. Пацієнтам, які не можуть застосовувати препарат перорально, призначають парентеральне введення езомепразолу в дозі 20–40 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Під час клінічних досліджень та після впровадження езомепразолу в широкую медичну практику повідомлялося про наведені побічні ефекти. **З боку системи крові:** лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія. Набряк та анафілактична реакція/шок. **Упаковка.** По 1 флакону з порошком у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сан Фармасьютікал Індастріз Лтд. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Барода Хайвей, Халол, Гуджарат, 389350, Індія.

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

**Увага!** Є протипоказання та побічні ефекти. Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату та проконсультуватися з лікарем! Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату Ви можете зателефонувати за тел. в Україні: +38 (044) 3717721 (вартість дзвінків – відповідно до тарифів Вашого оператора).

\* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЕМОЗАР (PEMOZAR).



**ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» (група компаній САН ФАРМА).**  
**м. Київ, 02121, Харківське шосе, 175, оф. 14. Тел: +38 044 371 77 21**



І.І. Князькова, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет

# Езомепразол у профілактиці й лікуванні кислотозалежних захворювань



І.І. Князькова

**Кислотозалежними називають захворювання верхніх відділів травного тракту, пов'язані зі шкідливою дією соляної кислоти й пепсину на слизову оболонку стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК). До них передусім відносять гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), асоційовані й не асоційовані з *Helicobacter pylori* пептичні виразки шлунка та ДПК, симптоматичні ендокринні виразки (синдром Золлінгера – Еллісона, виразки при гіперпаратиреозі), функціональну диспепсію (частіше епігастральний больовий синдром), а також гастропатії й ентеропатії, зумовлені прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).**

Кислотозалежні захворювання (КЗЗ) є дуже поширеними серед дорослого населення. Приміром, ГЕРХ трапляється в 40-50% дорослих. Клінічні прояви у вигляді диспепсії відзначають у 30-35% пацієнтів, серед них на частку функціональних порушень припадає до третини випадків. Виразки виявляються в 5-10% обстежених. Гастро- й ентеропатії формуються в 70% випадків на тлі тривалого (понад 6 тиж) прийому НПЗП.

## Патогенез КЗЗ

Підвалинами розвитку кислотозалежних патологій верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є різні причини: дисбаланс між механізмами кислотопродукції та кислотонейтралізації, недостатність кардіального або пілоричного сфінктерів, нерациональне харчування, зловживання алкоголем тощо. Об'єднує цю гетерогенну групу захворювань загальна патогенетична ланка – кислотно-пептична агресія шлункового соку.

Соляна кислота відіграє важливу роль у процесах травлення, але надмірна її продукція в результаті генетично детермінованого збільшення маси парієтальних клітин, підвищеного вивільнення гастрину на відповідь на прийом їжі, порушення нейроендокринної регуляції кислотоутворення є сильним чинником агресії, що може виснажувати можливості різних структур ШКТ і спричиняти розвиток захворювань. Отже, успіх терапії КЗЗ безпосередньо залежить від ступеня та тривалості підвищення значень рН. Ідеальним рівнем пригнічення шлункової секреції для більшості КЗЗ вважають такий, за якого рН у шлунку утримується вище 4,0 протягом принаймні 16 год/добу. Домогтися цієї мети можливо лише за використання таких потужних кислотознижувальних препаратів, як інгібітори протонної помпи (ІПП).

**Езомепразол (S-омепразол) – перший ІПП, створений у вигляді чистого оптичного ізомеру. Від ІПП першого покоління, що являють собою рацемічні суміші R- та S-ізомерів, езомепразол відрізняється покращеним фармакокінетичним профілем і підвищеною біодоступністю, що забезпечує ефективне й передбачуване пригнічення продукції соляної кислоти парієтальними клітинами шлунка.**

## Езомепразол у разі КЗЗ

### Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба

У дослідженнях із перехресним дизайном езомепразол у стандартній дозі 40 мг/добу в пацієнтів із ГЕРХ мав потужнішу протисекреторну дію порівняно з іншими ІПП (рис. 1).

Ефективність стандартних доз різних ІПП (40 мг езомепразолу, 30 мг лансопразолу, 20 мг омепразолу, 40 мг пантопразолу, 20 мг рабепразолу) в лікуванні важкого ерозивного езофагіту порівняли S. Edwards і співавт. (2009). Проаналізувавши результати 12 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), учені встановили, що прийом езомепразолу в дозі 40 мг/добу сприяє швидшому відновленню слизової оболонки стравоходу за даними верхньої ендоскопії вже на 4-й тиждень терапії (відношення шансів (ВШ) 1,84 порівняно з іншими ІПП). Перевага езомепразолу над іншими ІПП у загосненні ерозивно-виразкових ушкоджень стравоходу зберігалася й на 8-му тиждні лікування (ВШ 1,91).

Метааналіз 15 РКД, опублікований групою вчених під керівництвом M. Teng (2015), переконливо довів здатність езомепразолу ефективноше припиняти ГЕРХ порівняно з омепразолом: результативність 8-тижневої терапії езомепразолу в добовій дозі 40 мг (ВШ 1,07) і 20 мг (ВШ 1,04) достовірно перевершувала таку омепразолу 20 мг. При цьому значення показника NNT (number-to-treat – кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного сприятливого результату) при використанні 40 та 20 мг езомепразолу становили 17 і 30 відповідно.

За даними метааналізу, проведеного І.М. Gralnek і співавт. (2006), що охопив 10 РКД (n=15316), частота загоснення виразок і ерозій при ерозивному езофагіті була достовірно вищою за використання езомепразолу в дозі 40 мг/добу (тривалість лікування – 4 або 8 тиж) порівняно з омепразолом, лансопразолом і пантопразолом.

У контрольованому дослідженні D.O. Castell і співавт. (2002) за участю 5240 пацієнтів було встановлено, що особливо значимі відмінності в протисекреторній активності езомепразолу

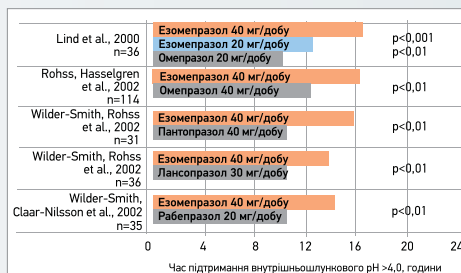


Рис. 1. Результати порівняльних досліджень протисекреторної активності езомепразолу й інших ІПП на 5-й день лікування

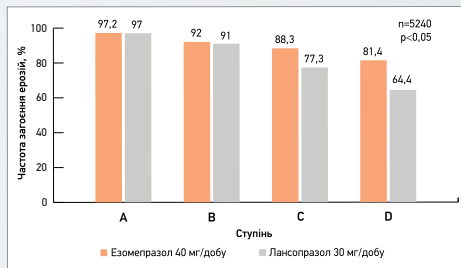


Рис. 2. Частота загоснення ерозій і виразок протягом 8 тиж лікування езомепразолом і лансопразолом

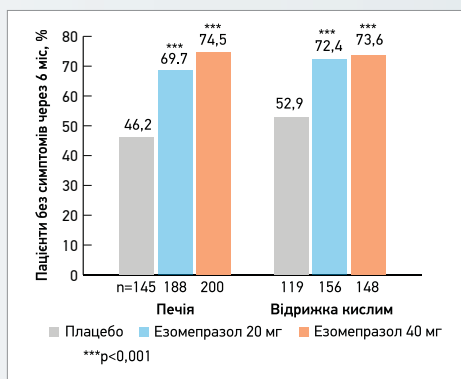


Рис. 3. Ефективність езомепразолу щодо НПЗП-індукованих симптомів

порівняно з іншими ІПП (понад 20%) спостерігаються в пацієнтів із тяжкими стадіями езофагіту (С та D за Лос-Анджелеською класифікацією), тобто в тих випадках, коли важлива тривалість протисекреторного ефекту (рис. 2).

## Диспепсія через прийом НПЗП

Відомо, що прийом НПЗП часто супроводжується появою небажаних реакцій із боку ШКТ, зокрема печії та відрижки кислим. Зазвичай для профілактики НПЗП-індукованого ураження стравоходу та шлунка використовують ІПП, зокрема езомепразол. Серед даних доказової медицини, що підтверджують доцільність призначення езомепразолу, слід відзначити роботу англійських учених під керівництвом S. Hawkey (2007). У цьому метааналізі проаналізовано результати досліджень NASAI/SPACE1, а також PLUTO/VENUS, NASAI та SPACE1 – дві ідентичні сплановані плацебо-контрольовані дослідження, в яких узяли участь пацієнти

## ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку езомепразол представлений препаратом Пемозар (ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна», група компаній Sun Pharma) в різних лікарських формах: гастрорезистентні таблетки по 20 і 40 мг, порошок ліофілізований для ін'єкцій 40 мг. Препарат застосовується для лікування пацієнтів із ГЕРХ, терапії та профілактики виразок, спричинених тривалим уживанням НПЗП, як компонент терапевтичних схем ерадикації *H. pylori*, а також для лікування повторних кровотеч із пептичних виразок, синдромом Золлінгера – Еллісона.

зі скаргами на біль у верхньому відділі живота, дискомфорт, печіння за відсутності ерозивно-виразкового ураження шлунка за даними ендоскопії, які отримували езомепразол (20-40 мг/добу) протягом 4 тиж. PLUTO/VENUS є схожими плацебо-контрольованими дослідженнями, але в них узяли участь пацієнти з високим ризиком розвитку НПЗП-індукованої гастропатії, які протягом 6 міс отримували терапію езомепразолом 20-40 мг/добу. За даними досліджень NASAI/SPACE1, прийом езомепразолу сприяв зникненню печії в 61 та 62% хворих, які приймали, відповідно, 20 і 40 мг препарату (в групі плацебо цей показник становив 36%; p<0,001).

Відрижка кислим була зникнута в 65 та 67% хворих основної групи, які отримували 20 і 40 мг езомепразолу відповідно (порівняно із 48% у групі плацебо; p<0,001). Результати досліджень PLUTO/VENUS (рис. 3) також підтвердили, що езомепразол краще усуває зазначені скарги порівняно з плацебо (p<0,001). На думку С. Hawkey та співавт., езомепразол є високоефективним препаратом для полегшення печії та відрижки кислим у пацієнтів, які приймають НПЗП.

## Ерадикація *H. pylori*

Одним із перших метааналізів, у якому порівняли ефективність схем протигілкобактерної терапії (ПГТ) із використанням езомепразолу й омепразолу, була робота J. Gisbert і співавт. (2004). Аналіз результатів 4 РКД продемонстрував, що середня ефективність ерадикаційної терапії, заснованої на застосуванні езомепразолу й антибактеріальних препаратів, становить 85%, тоді як за використання омепразолу й антибіотиків вона дорівнювала 82% (ВШ 1,19).

Наступний метааналіз, опублікований X. Wang і співавт. (2006), включив результати 11 РКД (n=2159). Аналіз даних усіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваних препаратів (ІТТ-популяція), довів, що середня ефективність ПГТ за використання езомепразолу в поєднанні з антибіотиками становила 86%, а при застосуванні інших ІПП у складі інших режимів потрійної ПГТ – 81% (ВШ 1,38). Результати субаналізів 6 РКД високим методологічним якістю підтвердили доцільність включення езомепразолу в схеми ерадикації *H. pylori* (ВШ 1,17; 95% довірчий інтервал 0,89-1,54). У цьому метааналізі також було продемонстровано добру переносимість і сприятливий профіль безпеки езомепразолу. З огляду на отримані дані вчені рекомендували використовувати в потрійній ПГТ ефективний і безпечний ІПП нового покоління – езомепразол.

Один із найбільших метааналізів, присвячених вивченню ефективності езомепразолу в різних схемах ПГТ, було представлено А. McNicholl і співавт. (2012). Учені проаналізували результати 35 РКД (n=5998) і встановили, що ефективність ерадикаційних схем, які передбачають прийом езомепразолу, значно перевершує результативність режимів із використанням ІПП першого покоління: 82,3 проти 77,6% відповідно (ВШ 1,32; NNT 21).

## Висновки

ІПП залишаються найефективнішими препаратами для лікування КЗЗ. Серед представників цієї фармакологічної групи особливо виділяється езомепразол, який у клінічних дослідженнях перевершував омепразол й інші препарати групи ІПП за ефективністю та при цьому добре переносився пацієнтами. Висока ефективність, хороший профіль безпеки, економічна доступність (за умови використання якісних генериків) дають змогу розглядати езомепразол як ІПП першого вибору, особливо в ситуаціях, що потребують потужнішого пригнічення кислотопродукції, зокрема за неефективності контролю симптомів на тлі застосування стандартної дози інших ІПП, а також для досягнення та підтримання ремісії у хворих на тяжкий рефлюксо-езофагіт.





**О.Ю. Губська, д.м.н., професор, віце-президент Української спілки гепатологів, член Європейського товариства з вивчення гепатитів EUSC, завідувачка кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ**

## Окремі питання функціональних розладів гепатобіліарної системи

**Патологія гепатобіліарної системи залишається проблемним питанням органів охорони здоров'я в усьому світі, адже являє собою широкий спектр захворювань печінки та жовчовивідних шляхів. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що на зазначені розлади страждають >2 млрд осіб [1]. В Україні також спостерігається тенденція до неухильного зростання захворюваності на цю патологію [2-4].**



О.Ю. Губська

Ізольовані захворювання та розлади біліарної системи створюють певні проблеми як для органів охорони здоров'я, так і для самих пацієнтів. У країнах з високим рівнем доходів останні виявляються достатньо часто – в 10-15% населення [1, 5]. За окремими науковими даними, захворювання жовчовивідних шляхів посідають наступне місце після атеросклеротичних уражень серцево-судинної системи [6]. Саме біліарна патологія в Україні вже посіла провідне місце в загальній структурі гастроентерологічних захворювань зі щорічним зростанням кількості оперативних втручань, що виконуються на жовчному міхурі (ЖМ) [2, 7].

Жовчовивідні шляхи являють собою складно побудовану систему анатомічних шляхів, до яких входять самі протоки та потужний сфінктерний апарат; їхнє синхронне функціонування обумовлює ефективний процес жовчоутворення (жовчовиділення, без якого нормальне травлення майже унеможливується). Саме зміни в синхронізмі роботи ЖМ і сфінктерного апарату біліарної системи лежать в основі формування функціональних розладів жовчовивідних шляхів. Порушення пасажу жовчі протоками можуть бути самостійними причинами ураження печінки з подальшим розвитком несприятливого патофізіологічного каскаду перебудов – від запалення (через фіброз) до цирозу печінки [8].

Залежно від причин, що зумовлюють дисфункції біліарного тракту, останні розподіляють на первинні (що не мають зрозумілої та органічної причини виникнення) і вторинні (пов'язані з попередніми наявними причинами з боку біліарного тракту та травного каналу).

Первинні (чи функціональні) дисфункції біліарного каналу класифікуються відповідно до класифікації функціональних порушень травлення. Для класифікації функціональних розладів травлення використовуються міжнародні рекомендації, що регулярно переглядаються експертами світового класу (Римський комітет, Римські критерії IV), де вони представлені в рубриці «Функціональні розлади ЖМ і сфінктера Одді (СО)».

Первинні дисфункції ЖМ і СО мають самостійний перебіг; зустрічаються (в середньому) в 10-15%

випадків [9]. За даними зарубіжних дослідників, функціональні розлади ЖМ також зустрічаються нечасто (порівняно з іншими функціональними розладами шлунково-кишкового тракту). В огляді дослідження, проведеного за участю 5931 дорослої особи, 2083 з яких (35%) мали симптоми, сумісні з функціональним розладом шлунково-кишкового тракту, визначеним Римськими критеріями IV [10], лише 10 (0,2%) осіб відповідали визначеним критеріям функціонального розладу ЖМ.

Історично функціональний розлад ЖМ визначався різноманітними термінами: дискінезія ЖМ, спазм ЖМ, некамяна жовчнокам'яна хвороба, хронічний безкалькульозний холецистит, хронічна некамяна дисфункція та функціональний розлад ЖМ, який з'являється внаслідок порушення моторики ЖМ [10].

Найчастішими причинами появи функціонального розладу ЖМ вважаються переважно ослаблення моторної функції ЖМ, зниження чутливості рецепторного апарату до регуляторних стимулів, дискоординація ЖМ, міхурної протоки зі збільшенням опору на виході.

Функціональний розлад ЖМ характеризується класичним болем біліарного типу (колькоподібний, пов'язаний з процесом травлення, споживання переважно жирної, смаженої їжі, кави й інших продуктів-стимуляторів жовчоутворення та жовчовиведення) за відсутності жовчнокам'яної хвороби, осаду, мікролітіазу чи хвороби мікрокристалів (сладж-синдрому). Діагноз потребує професійної оцінки з метою виключення наявних органічних причин болю.

Незважаючи на відсутність органічного субстрату захворювання, функціональний розлад ЖМ є показанням до оперативного втручання для дорослих (2-5%) і дітей (до 10%) [11].

Вторинні дисфункції жовчовивідної системи є достатньо частими (85-90%) та виникають унаслідок величезної кількості різноманітних патологічних впливів і факторів – дисгормональних, медикаментозних, системних, метаболічних (діабет), уражень печінки (гепатити, цирози), органічних уражень жовчних проток (жовчнокам'яна хвороба, кишечнику тощо.

На сьогодні з огляду на міжнародні критерії та рекомендації для українських лікарів особливого значення набув один із проявів функціональних розладів гепатобіліарної системи – дисфункція СО. СО – це м'язова структура, яка охоплює злиття дистальної загальної жовчної протоки та протоки підшлункової залози, коли вони проникають у стінку дванадцятипалої кишки. Термін «дисфункція СО» використовується для опису клінічного синдрому, що з'являється внаслідок обструкції ЖМ або підшлункової залози, пов'язаної з механічними чи функціональними аномаліями саме СО. Терміни «папілярний стеноз», «склерозуючий папіліт», «спазм жовчовивідних шляхів», «дискінезія жовчовивідних шляхів», «постхолецистектомічний синдром» (ПХЕС) раніше використовувалися як синоніми сучасного поняття. Для пострадянської культури особливо притаманним є використання терміну «ПХЕС». Згідно з наявним на сьогодні визначенням цього синдрому на ресурсі Up-to-date (перегляд 2021 р.) ПХЕС являє собою комплекс неоднорідних симптомів, до яких належать біль у животі та диспепсія, що повторюються й зберігаються у хворих, котрі перенесли холецистектомію [13-16].

Наявність симптоматики, схожої на доопераційну (а іноді й збереження саме такої, що стала показанням до здійснення хірургічного втручання), спричиняє занепокоєння пацієнтів, а також стає підґрунтям для обговорення лікарями і науковцями та проведення досліджень. Зрозуміло, що очікування стосовно будь-якого хірургічного втручання в обох сторін пов'язані з вирішенням питання наявних скарг і симптомів та відсутністю останніх після перенесеної операції (у цьому разі – холецистектомії). На жаль, статистично доведено, що повна нормалізація стану хворих після перенесеної холецистектомії далеко не в усіх випадках є досяжною. Так, у проспективному когортному дослідженні М.Р. Lamberts і співавт. (2015) лише 60% хворих, котрі перенесли холецистектомію щодо неускладненої симптоматичної жовчнокам'яної хвороби, повідомляли про повне зникнення болю в животі через 12 тиж після хірургічного втручання [15].

Як відомо, в клінічній практиці прогнозування наслідків будь-якого втручання є дуже важливим, тому саме для передбачення впливу холецистектомії на біліарний біль, що може залишитися й після операції, в різні роки проводилися різноманітні дослідження; в одному з них, до якого залучили >1000 хворих на жовчнокам'яну хворобу з болями в животі та ультразвуковим підтвердженням наявності конкрементів або складу в ЖМ, пацієнти були випадково розподілені на групи подальшого лікувального втручання: група контролю (без оперативного втручання), а також група, яку після ретельного аналізу відповідності критеріям біліарної коліки згідно з Римськими критеріями III, скеровували на лапароскопічну холецистектомію [17, 18]. За 12 міс обидві групи аналізували на наявність болювого синдрому: 40 і 44% контрольної та експериментальної груп, а також 37 і 36% тих, хто піддався холецистектомії в обох групах, продовжували скаржитися на біль. Це дослідження продемонструвало незначний вплив холецистектомії на зниження болю в хворих, котрі перенесли зазначене втручання. Дослідники погодились, що для прогнозування впливу оперативного втручання на ЖМ необхідний ретельний відбір пацієнтів, який передбачає якісний збір анамнезу та проведення необхідних обстежень.

Оскільки наявність конкрементів у ЖМ і біль у животі є відносно поширеними діагностичними знахідками, з'являється потреба в пошуку спеціальних діагностичних тестів, які б дозволяли точніше ідентифікувати тих пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою, яким холецистектомія буде корисна саме щодо корекції болю. Допоки такі тести не стануть доступними в клінічній практиці, лікарі (хірурги) повинні попереджати хворих про те, що холецистектомія може й не полегшити їхній біль, адже ПХЕС – це не лише біль. Близько половини постхолецистектомічних пацієнтів мають наявні розлади жовчовивідних шляхів (біліарні) та/або інші розлади шлунково-кишкового тракту (позабіліарні). До позабіліарних причин ПХЕС належать синдром подразненого кишечника, панкреатит, пухлики підшлункової залози, *pancreas divisum*, гепатити,





## Мікробіом та ожиріння

**15-16 вересня відбувся регіональний конгрес з міжнародною участю «Людина та ліки» (м. Дніпро, Україна – Білорусь), під час якого було висвітлено основні питання та проблеми в лікуванні захворювань, зокрема, наведено паралелі щодо значення мікрофлори кишечника, а також супутніх патологій. З унікальною доповіддю «Мікробіом та ожиріння» виступила проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти ПЗВО «Міжнародний європейський університет» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Світлана Іванівна Доан.**



С.І. Доан

Існує велике різноманіття факторів, які впливають на розвиток ожиріння. Це стосується тенденції до переїдання, генетичної схильності, недостатньої фізичної активності, психічних розладів, порушення ендокринного обміну. Однак особливого значення в патогенезі ожиріння набуває роль мікробіому шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Цікаво, що мікробіом кожної людини такий унікальний, що його можна порівняти з відбитками пальців. Відомо >10000 різноманітних бактерій; відповідно до наукових даних, можна стверджувати, що клітин бактерій у людському організмі в 1,3 разу більше, ніж власних клітин. Приблизно 95% мікробіому знаходиться в ШКТ; залежно від частини травного тракту існує різна структура мікробіому. Мікробіом чинить чималий ефект на найрізноманітніші фізіологічні процеси, як-от метаболізм, імунітет і навіть психічний стан.

Складно повірити, але мікробіом є генетично обумовленим. Наприклад, матір, яка під час вагітності змушена була приймати 1 курс антибіотиків, народила дитину схильною до ожиріння, тобто матір передала порушений мікробіом. Це пов'язано з тим, що впродовж 1-го року життя в дитини формується той мікробіом, з яким вона житиме все життя; його структура є стабільною, а змінити її надзвичайно складно.

### ШКТ як основний орган взаємодії організму людини та мікроорганізмів

Для більшості мікробів в організмі ШКТ є основним місцем взаємодії макро- та мікроорганізмів. Метаболічні можливості комensального мікробіому (КМ) впливають на стан харчування людини з дитинства. КМ модулює гомеостаз на рівні кишечника; зміна мікробіому може супроводжуватися початком або прогресуванням захворювання, включаючи імунологічні, запальні та метаболічні порушення, а також рак.

### Мікробіом кишечника як метаболічний орган

Мікроорганізми синтезують сотні метаболітів; наразі вони не всі достеменно вивчені. Однак саме такі метаболіти дозволяють наводити т. зв. вісь «кишечник – мозок», тобто роль мікробіому в поведінці людини. Мікроорганізми – продуценти значної кількості серотоніну, ендорфінів, які забезпечують хороший настрій.

Існують прогалини у визначенні метаболітів, сигнальних молекул, що зумовлюють біологічний вплив на господаря. КМ забезпечує первинні метаболіти, перетворюючи їх у вторинні, які називаються спеціалізованими метаболітами та мають чітко визначену дію. Структура КМ оперативно змінює функціональність у відповідь на зміни раціону харчування (гнуучість, пластичність) як при короткочасних дієтичних втручаннях, так і при довгострокових моделях харчування (рис. 1).

### Ожиріння – це інфекція?

Відомо, що порушення структури мікробіому в бік збільшення частини *Firmicutes* пов'язано з ожирінням. *Firmicutes* збільшують добування енергії з продуктів харчування, послаблюють моторику тонкої та товстої кишки, спричиняють накопичення жиру в організмі, беруть активну участь у гідролізі легкозасвоюваних вуглеводів і жирів. Якщо в організмі наявна значна кількість *Firmicutes*, це можна вважати індикатором появи ожиріння. Однак можливий



Рис. 1. Механізм розвитку метаболічного синдрому за участю мікробіому кишечника

і зворотний розвиток процесу: якщо людина вживає багато легкозасвоюваних вуглеводів, жирів, збільшується кількість мікроорганізмів – продуцентів амілолітичних ферментів, які зумовлюють цю проблему.

### Вплив антибіотиків на мікробіом кишечника та цукровий діабет

Відомо, що в тваринництві та птахівництві використовують антибіотики, щоб худоба якнайшвидше набирала масу. На сьогоднішнє доведено, що вживання антибіотиків >2 курсів зумовлює високий ризик появи ожиріння. Саме тому антибіотики необхідно призначати лише за показаннями, оскільки безконтрольне їх вживання також позначається на виникненні ожиріння, інсулінозалежного цукрового діабету (ЦД) та інсулінорезистентності.

### Участь мікробіому в процесах травлення та їхні порушення

Під час надходження з їжею білків, жирів і вуглеводів за участю ферментів шлунка (зокрема, пепсину) розщеплюються 90% білків; у цьому процесі також беруть участь ферменти дванадцятипалої кишки (ДПК) і підшлункової залози. Однак особливу філігранну роботу із цими складниками проводять протейолітичні, амілолітичні, ліполітичні ферменти мікробіому й ентероцитів. Підтримка цілісності бар'єра ШКТ і адекватна імунна відповідь на харчові алергени забезпечуються КМ кишечника.

Білки не можуть засвоюватися в цілісному вигляді за здорового кишечника, а мають бути розщеплені до амінокислот. Білок втрачає свою видову специфічність, а амінокислоти як кінцевий продукт використовуються організмом для відновлення власних білків. Це особливо стосується продуктів із ГМО, оскільки, якщо ШКТ здоровий, такі продукти розщеплюються до амінокислот і не несуть жодної загрози. Однак у випадку надмірного надходження білків мікробіом не справляється і в процесі гідролізу утворюється низка токсичних речовин, наприклад, пурресцин, кадаверин, крезол, скатол, індол, сірководень, меркаптан, бензойна кислота тощо.

Продукти гниття білків усмоктуються в венозну кров, згодом потрапляють до печінки, де знешкоджуються. Частка незнешкоджених отруйних речовин поширюється (за допомогою великого кола кровообігу) всім організмом, спричиняючи інтоксикацію, внаслідок чого відбуваються передчасне старіння клітин та їхня загибель, при цьому

відзначається погіршення самопочуття людини (особливо відчужаються нестерпні головні болі).

### Триметиламіноксид як метаболіт комensальних мікроорганізмів

Варто зазначити, що білки тваринного походження (молочних продуктів і червоного м'яса) стимулюють вироблення генотоксичних ендогенних N-нітрозосполук у кишечнику людини (крезолів). Особливе значення має така токсична сполука, як триметиламіноксид (ТМО). Доведено, що ця речовина зменшує транспорт зворотного синтезу холестерину та жовчних кислот, порушуючи елімінацію холестерину в кишечнику. Водночас ТМО є медіатором атеросклерозу. Вважають, що ТМО – індикатор не лише ожиріння, а й ішемічної хвороби серця.

### ШКТ як орган ендокринної системи. Інкретини

Інкретини – це клас кишкових гормонів, продукція яких організмом розпочинається після прийому їжі та котрі є стимуляторами секреції інсуліну. Наукові джерела вказують на такі пептидні гормони: глюкозозалежний інсулінотропний гормон, що виділяється К-клітинами ДПК і проксимального відділу тонкої кишки; глюкагоноподібний пептид-1, який синтезується клітинами дистального відділу тонкої кишки (пригнічує ліпогенез). Обидва гормони відповідають за стимуляцію викиду інсуліну, проліферацію та виживання В-клітин, за 60-70% секрецію інсуліну після перорального вживання глюкози.

Інкретини чинять не лише гормональну дію, а й характеризуються низкою інших властивостей: стимулюють секрецію інсуліну, знижують рівень глюкози в крові; відіграють провідну роль у патогенезі ожиріння; мають здатність покращувати когнітивні функції; пригнічують утворення В-амілоїдів бляшок; мають нефропротекторну й онкопротекторну дію щодо раку простати і молочної залози.

### Гідроліз вуглеводів

Цікаво, що за недостатності травної функції кишечника гідроліз вуглеводів має свої особливості. Наприклад, вірусні кишкові інфекції супроводжуються ураженням слизової оболонки і в такому випадку дисахариди втрачають здатність розщеплюватися до моносахаридів, тобто дисахариди мають властивість притягувати до себе воду (осмотична дія). Отже, спостерігається порушення структури мікробіому та роботи кишечника загалом.

Необхідно підкреслити, що рафіноза, стахіоза бобових і фруктоолігосахариди ферментуються лише мікробіотою товстої кишки. Особливу увагу варто приділити клітковині, яка розщеплюється за участю мікробіому. При розщепленні клітковини утворюються коротколанцюгові жирні кислоти, як-от ацетат, пропіонат і бутират.

Ацетат вважають метаболітом усіх корисних бактерій кишечника, що має значний спектр властивостей: підвищує рівень поглинання ксено; стимулює і покращує кровообіг у слизовій; є енергетичним субстратом для клітин тканин та органів (м'язової тканини, серця, нирок, головного мозку тощо), а також регулятором рівня рН, моторної, секреторної активності слизової кишечника; чинить послаблювальний та антимікробний ефект.

Важливо, що 70% потреби енергії слизової оболонки кишечника забезпечується завдяки бутирату. Саме всі жирні коротколанцюгові кислоти та бутират (масляна кислота)

зокрема забезпечують нормальне функціонування слизової оболонки й мікробіому.

### Гідроліз ліпідів

З одного боку, ліпіди забезпечують профілактику атеросклерозу й ожиріння, а також попереджають інсуліно-резистентність, мають структурно-бар'єрну функцію, адже є компонентом мембран. Важливу роль вони відіграють у метаболізмі жирів; є основою для синтезу стероїдних гормонів, регулюють енергетичний та водно-сольовий обміни. З іншого боку, це шкідливі трансжири, які підвищують ризик появи серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема атеросклерозу.

### Модель патогенезу ожиріння та роль ліпідів

Дієта з високим умістом жиру сприяє ендотоксемії ліпопідсахаридами (ЛПС), які під час надходження в кров зумовлюють хронічне системне запалення (рис. 2). Своєю чергою, запальний процес сприяє розвитку метаболічних порушень за ІДД.

### Метаболічний синдром: ССЗ і неалкогольна жирова хвороба печінки

Метаболіти КМ мають вагомий вплив на прогресування захворювання печінки за рахунок збільшення абсорбції моносахаридів із просвіту кишечника, а також вивільнення гепатотоксичних продуктів КМ та інших молекул, які спричиняють хронічний запальний стан низького ступеня тяжкості. Одними з особливих моментів метаболічного синдрому є агресивний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) і перехід у гепатостеатоз. НАЖХП асоціюється з підвищеною кишковою проникністю та надмірним зростанням бактерій у тонкому кишечнику. Також у пацієнтів, хворих на НАЖХП, часто спостерігається т. зв. негерметичність кишечника через порушення щільних з'єднань.



Рис. 2. Схематична модель патогенезу ожиріння

### Роль продуктів харчування у формуванні мікробіому

Важливе значення в проблематиці мікробіому та захворювань мають особливості дієти. Наприклад, кетогенна дієта (вживання продуктів тваринного походження –

м'ясо, сир, яйця) зменшує кількість *Bacteroides*, збільшує *Firmicutes*, а також сприяє зникненню специфічних бактеріальних родів, які можуть завдати шкоди дозріванню і функціям імунної системи. Збагачена жирами їжа зумовлює хронічне запалення та зміни профілю метаболізму в просвіті товстої кишки. Своєю чергою, рослинна їжа, збагачена зерновими, бобовими культурами, фруктами й овочами, збільшує різноманіття мікробіому, а також сприяє його стабілізації; збільшує кількість лактобактерій, біфідобактерій тощо; зменшує частку клостридій, бактероїдів та ентерококів.

### Що потрібно робити для покращення мікробіоти?

Насамперед рекомендовано вживати продукти, які містять клітковину (щонайменше 40 г/день), що значною кількістю міститься в сезонних фруктах та овочах, у бобових. Не варто забувати й про продукти і напої з високим рівнем поліфенолів (горіхи, насіння, ягоди, оливкова олія, кава та зелений чай).

Існує низка препаратів, які можуть допомогти покращити стан мікробіоти. Це стосується, зокрема, пробіотиків, пребіотиків, симбіотиків і метабіотиків. Однак надважливе значення має зміна харчової поведінки.

Фекальна трансплантація широко використовується в багатьох країнах. Однак варто бути обачним із застосуванням такого методу в людей з різними формами імунodefіциту, а також тяжкими захворюваннями слизової оболонки кишки, щоб не зумовити появи ендотоксемії.

**Отже, існує безліч інформації щодо мікробіому кишечника та його впливу на організм, але зрозуміло, що найкращим способом покращення мікробіому залишається модифікація харчової поведінки.**

Підготувала *Ольга Забродська*

31

# Оголошення для тебе!

## ЯКЩО

- ❖ ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим новою якістю...
- ❖ 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](mailto: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.*



# Мікробіота та модуляція імунної відповіді на вакцинацію

**Потреба у високоефективних вакцинах, що забезпечують стійкий і довготривалий імунітет, ніколи не була такою очевидною, як під час пандемії COVID-19. Однак з недостатньо зрозумілих причин імунна відповідь на вакцинацію може дуже відрізнятися як між окремими людьми, так і серед певних груп населення. На жаль, імуногенність вакцин є часто зниженою саме в тих популяційних групах, які мають найбільший ризик несприятливого перебігу інфекційного захворювання. В цьому огляді наведено погляд австралійських науковців на проблему субоптимальної відповіді на вакцини з акцентуванням їхньої уваги на важливій ролі кишкової мікробіоти у формуванні імунної відповіді. Саме корекція складу кишкової мікробіоти, зокрема за допомогою пробіотиків, на думку дослідників, може бути ефективним способом посилення імунної відповіді серед категорій населення з підвищеним ризиком дисбіотичних порушень (особи похилого віку, пацієнти з ожирінням, нераціональним харчуванням тощо).**

З не зовсім зрозумілих причин індивідуальні реакції людського організму на вакцинацію є досить варіабельними. Наприклад, титри антитіл, індукованих введенням інактивованої вакцини проти сезонного грипу, можуть відрізнятися майже в 100 разів, кон'югованої пневмококової чи вакцини проти гемофілії паличкою типу В – до 40 разів. Достеменно відомо, що імуногенність вакцин часто погіршується в осіб, які живуть у країнах із низьким і середнім рівнем доходу (low- and middle income countries, LMIC; Україна також належить до цієї категорії – *Прим. авт.*), порівняно з жителями економічно розвинених країн (high-income countries – HIC). Крім того, імуногенність вакцин у здорових дорослих осіб є вищою порівняно з немовлятами та літніми людьми [5, 6]. Ці дані свідчать про існування певних факторів, пов'язаних з рівнем економічного розвитку та вікової категорії осіб, що впливають на якість і тривалість імунної відповіді на вакцинацію. Сьогодні зростає кількість даних, що свідчать про вплив мікробіоти кишечнику як вирішального фактора модуляції імунних реакцій на вакцинацію [10]. Крім того, склад мікробіоти між різними популяціями населення та осіб різних вікових категорій суттєво відрізняється [7-9].

Наразі ми маємо дані клінічних когортних досліджень, інтервенційних випробувань, експериментальних робіт на тваринних моделях, результати яких дозволяють припустити, що мікробіом кишечнику має важливу роль у модулюванні імуногенності вакцин.

## Субоптимальні відповіді на вакцину населення LMIC

Імуногенність вакцин в осіб, які проживають у LMIC, є зниженою порівняно з населенням HIC. Зокрема, це стосується таких оральних вакцин, як оральна вакцина проти ротавірусу (ОРВ), оральна вакцина проти поліомієліту (ОПВ) та оральні вакцини проти холери й черевного тифу [11]. Наприклад, середній титр IgA у відповідь на ОРВ у немовлят із LMIC приблизно в 4 рази нижчий порівняно з немовлятами з HIC. Погіршення імуногенності спричиняє зниження ефективності тієї чи іншої вакцини. Нещодавній метааналіз усіх рандомізованих контрольованих випробувань ОРВ (вакцини Rotarix і RotaTeq) виявив, що ефективність вакцинації в осіб з HIC становила 98% через 2 тиж і 94% через 12 міс (порівняно із 66 та 44% в осіб із LMIC відповідно) [27]. Майже в 100% дітей з HIC після імунізації ОПВ спостерігається сероконверсія, тоді як відповідний показник у дітей з LMIC становить  $\approx 70\%$ .

## Роль імунного статусу перед вакцинацією

Крім істотних географічних відмінностей, імуногенність вакцин також значно

нижча в немовлят і літніх людей [6]. Наприклад, ефективність вакцини проти грипу знаходиться в межах 70-90% у молодих людей порівняно із 30-50% в осіб віком >65 років [6, 26]. Схожою ефективністю у літніх осіб мають вакцини на основі пневмококових полісахаридів. Хоча глибоке обговорення змін імунного статусу зі старінням виходить за межі цього огляду, імунний статус особи до щеплення визнається тісно пов'язаним з тим, наскільки добре вона зреагує на вакцинацію. Вихідний імунний статус дозволяє досить точно передбачити імунну відповідь на низку вакцин (проти грипу, гепатиту В, малярії) [27].

Стан імунітету суттєво змінюється в дитинстві та в подальшому житті, а також значно відрізняється між населенням країн з різним рівнем економічного розвитку [27-29], що забезпечує достовірне обґрунтування відмінностей у відповідях на вакцинацію, які спостерігаються в цих популяціях.

Сьогодні серед широкого спектра факторів, здатних впливати на імуногенність вакцин, як-от генетичні особливості, дієта та харчування, материнські антитіла, перенесені раніше інфекції, а також фактори, пов'язані із самою вакциною (наприклад, ступінь збігу між вакциною і циркулювальними штамми), все більше фактів вказує на важливу роль мікрофлори кишечнику у формуванні базового імунного статусу й забезпеченні імунної відповіді організму на вакцинацію.

## Вплив мікробіоти на відповідь організму на вакцину

Склад кишкової мікрофлори може значно варіювати між окремими особами, особливо між західними та незахідними популяціями. Крім того, в ранньому дитинстві (до 2-3 років) і в похилому віці мікробіота кишечнику є нестійкою, має низький рівень мікробної різноманітності, що корелює зі зниженням імуногенності вакцин. Саме тому модуляція мікробіому кишечнику за допомогою дієти, пре- та пробіотиків вважається привабливою можливістю підвищення ефективності вакцин в уразливих групах населення, тому дослідження в цьому напрямі тривають. Розглянемо детальніше результати, отримані в клінічних когортних дослідженнях, інтервенційних випробуваннях і на тваринних моделях.

## Результати клінічних когортних досліджень

У декількох обсерваційних клінічних когортних дослідженнях повідомлялося про зв'язок між складом мікробіоти немовлят і відповіддю на вакцинацію. Наприклад, у двох дослідженнях (групи немовлят з Гани та Пакистану) був виявлений достовірний зв'язок між

фекальною мікрофлорою і відповіддю на ОРВ [31, 32].

У дослідженні з Гани фекальна мікрофлора немовлят, які відреагували на вакцину (n=39), була більш схожою на мікрофлору немовлят з Нідерландів відповідного віку (n=154), ніж у тих, хто на вакцину не зреагував (n=39). Вважалося, що всі діти з Нідерландів відповіли на вакцинацію, оскільки рівень сероконверсії на ОРВ серед немовлят із країн Північної Європи перевищує 90%.

Збільшення відносної кількості *Streptococcus bovis* у фекальній мікрофлорі тісно корелювало із кращою відповіддю на вакцину, тоді як збільшення відносної кількості представників *Bacteroides* і *Prevotella* супроводжувалося зворотним ефектом.

Дослідження серед немовлят з Пакистану виявило підвищення відносної кількості грамнегативних бактерій (особливо протеобактерій) серед пацієнтів, які відповіли на вакцинацію. Цікаво, що у випробуванні, проведеному в Гані, також спостерігалось збільшення співвідношення представників родини ентеробактерій та бакteroidів серед осіб, котрі відповіли на вакцинацію. Дослідники припустили, що посилювати реакцію на вакцину може ліпополісахарид грамнегативних ентеробактерій [31].

Дослідження відповіді на ОПВ у 107 немовлят з Китаю продемонструвало, що відносна кількість біфидобактерій у фекальній мікрофлорі корелює зі збільшенням концентрації поліовірус-специфічного IgA [35]. Інше випробування, проведене серед немовлят в Індії, не виявило істотних відмінностей у відносній кількості різноманітних таксонів фекальних бактерій між респондентами та нереспондентами на ОПВ [36]. Однак в обох дослідженнях більша різноманітність мікробіоти була пов'язана з менш вираженою реакцією на вакцинацію. Відносна кількість біфидобактерій у ранньому дитинстві також була значною мірою пов'язана з реакціями CD4+ Т-клітин і реакціями антитіл на декілька парентеральних вакцин, оцінених у 2-річному віці. Отримані дані свідчать про те, що мікробіота кишечнику здатна модулювати відповідь не лише на оральні вакцини [37].

## Докази з експериментальних досліджень

Дані досліджень на тваринних моделях надають переконливі докази того, що мікробіота кишечнику відіграє важливу роль у модулюванні імунної відповіді на вакцинацію. Наприклад, стерильні миші, які отримували антибіотики, мали виражене зростання концентрації IgG та IgA у відповідь на перорально введений штам ротавірусу

миші, призначений для моделювання реакцій на ОРВ [46]. Однак стерильні миші, народжені самками, котрі отримували антибіотики, мали знижену відповідь на імунізацію [47].

Переконливими є результати випробування, в якому вивчали вплив мікробіоти на імунну відповідь на введення вакцин проти сезонного грипу. Відзначалося, що стерильні дорослі миші, які отримували антибіотики, мали помітно гіршу реакцію антитіл порівняно з мишами контрольної групи [48]. Схожий ефект спостерігався у випадку введення мишам інактивованої вакцини проти поліомієліту [48].

Нещодавно було виявлено, що мишенята, котрі піддавалися дії антибіотиків, мали значно гіршу реакцію антитіл на 5 різних живих або ад'ювантних лієнованих вакцин, які вводяться немовлятам у всьому світі [47]. Втім, ситуація змінювалася на краще в разі трансплантації фекальної мікробіоти від мишей відповідного віку, які не отримували антибіотиків.

Здатність спричинених антибіотиками порушень мікробіоти впливати на ефективність вакцинації має важливі наслідки з огляду на те, що із 2000 по 2015 рік споживання антибіотиків у всьому світі зросло на 65% (із 21,1 до 34,8 млрд визначених дозових доз), при цьому найбільший приріст їхнього споживання спостерігався в LMIC [49].

## Вплив мікробіоти на лімфоцити

У низці інших досліджень підкреслюється важлива роль мікробіоти кишечнику в модуляції реакцій В- і Т-клітин, що частково пояснює здатність мікробіоти впливати на імуногенність вакцин. Наприклад, два нещодавні доклінічні випробування продемонстрували, що мікробіота сприяє формуванню пулу В-клітин, які мають важливе значення в реалізації антиген-специфічних реакцій на вакцинацію [51, 52]. В першому дослідженні дорослі стерильні миші, імунізовані стрептококом групи А, мали значно знижену кількість клонотипів клітин В-1 та рівень сироваткових антитіл, специфічних до полісахариду клітинної стінки стрептокока [51]. В мишей, котрим у подальшому відновлювали мікробіоту кишечнику, спостерігали нормалізацію імунних реакцій. Ці дані можуть мати важливе значення для вакцин, кон'югованих з полісахаридами. Дійсно, у вищезначеному дослідженні реакція мишей раннього віку під впливом антибіотиків на введення кон'югованої пневмококової вакцини погіршувалася [44].

Сьогодні більшість робіт зосереджено на ролі мікробіоти в модулюванні реакцій антитіл, спричинених вакциною, однак слід урахувати, що відповідь клітин Т-хелперів має вирішальне значення для оптимальної реакції В-клітин

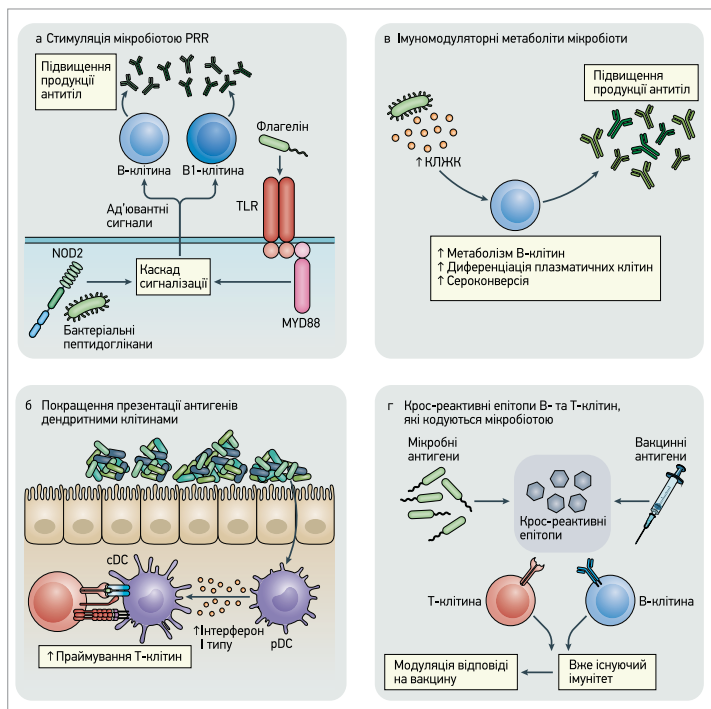


Рис. Потенційні механізми, за допомогою яких кишкова мікробіота здатна модулювати імунітет та ефективність вакцин

на вакцинацію [3]. Крім того, вважається, що імунітет, опосередкований Т-клітинами, має вирішальну роль в імунному захисті, зумовленому деякими ліцензованими вакцинами (як-от проти жовтої лихоманки та БЦЖ) і вакцинами, що знаходяться на етапі розробки (наприклад, проти ВІЛ-1) [3]. Важливість імунітету, опосередкованого Т-хелперами, все більше визнається науковцями

у випадку до SARS-CoV-2 [25]. Сьогодні індукція Т-клітин вакциною проти SARS-CoV-2 вважається бажаним фактором для забезпечення довгострокового захисту.

#### Потенційні механізми

На рисунку представлені потенційні механізми, за допомогою яких кишкова мікробіота й пробіотики можуть модулювати імунітет та ефективність вакцин.

Імуномодуляторні молекули, які виробляються мікробіотою, як-от флагелін і пептидоглікани, покращують відповідь на вакцинацію як натуральні ад'юванти, що відчувуються патерн-розпізнавальними рецепторами (PRR). До останніх належать Toll-подібні рецептори (TLR) і білок NOD2, експресовані на антиген-презентувальних клітинах. Відповідь на введення вакцини також можуть покращувати інші імуномодуляторні молекули, наприклад, бактеріальні ліпополісахариди.

Ключову роль в імунних відповідях на вакцинацію відіграють дендритні клітини (DC), які презентують вакцинні антигени Т-клітинам і секретують імуномодуляторні цитокіни. Симбіотні бактерії регулюють продукцію інтерферонів I типу плазмацитоїдними DC (pDC); своєю чергою, це спричиняє специфічний метаболічний та епігенетичний стан у звичайних дендритних клітин (cDC), що посилює праймування Т-клітин.

Імуномодуляторні метаболіти, які продукує мікробіота, зокрема коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), здатні покращувати метаболізм В-клітин, задовольняючи їхню підвищену потребу

в енергії для вироблення антитіл, а також підвищувати експресію генів, залучених до диференціації плазматичних клітин і сероконверсії.

Отже, з'являється все більше даних на користь того, що мікробіота може кодувати епітопи, котрі перехресно реагують з епітопами, кодованими патогенами чи вакцинами. Наявність крос-реактивних В- і Т-клітин може модулювати відповіді на вакцинацію.

Втручання, орієнтовані на нормалізацію мікробіоти, в т. ч. застосування пробіотиків, пребіотиків і синбіотиків, широко досліджуються. Пробіотики вже виявилися ефективними засобами профілактики таких захворювань, як некротичний ентероколіт, гостра діарея та сепсис [82-84]. У низці досліджень також виявлено сприятливий вплив пробіотиків щодо покращення відповіді на вакцинацію (проти грипу тощо) [87-90]. Модуляція імунних реакцій на вакцини, зокрема проти COVID-19, – це надзвичайно важливе завдання з огляду на глибоке розуміння внеску мікробіоти в регуляцію імунітету загалом.

#### Ключові висновки

- В умовах пандемії COVID-19, що триває, як ніколи актуальною є потреба у вакцинах, які зумовлюють стійкий і довготривалий імунітет.
- У країнах з низьким і середнім доходом (LMIC), до яких належить й Україна, імунітет вакцин є нижчою порівняно з такою в економічно розвинених країнах (HIC), імовірно, внаслідок неоптимального кількісного та якісного складу кишкової мікробіоти, характерного для населення країн LMIC.
- Модуляція мікробіому кишечника за допомогою пробіотиків є привабливою можливістю підвищення ефективності вакцин, особливо в уразливих групах населення.

За матеріалами: Lynn D.J., Benson S.C., Lynn M.A., Pulendran B. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nature Reviews Immunology* (2021); <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00554-7>.

Переклад з англ. В'ячеслав Килимчук

#### КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



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

Існування людської популяції відбувається в нерозривній взаємодії із симбіотичною й умовнопатогенною мікробіотою кишечника, яка безумовно впливає на ефективність діяльності імунної системи, адже в кишечнику, за різними оцінками, знаходиться від 70 до 80% клітин імунної системи організму. На сьогодні вже достеменно відомо, що кишкова мікробіота також бере участь у формуванні імунної відповіді на інфікування численними вірусами, в тому числі SARS-CoV-2, та на вакцинацію, що висуває проблему кишкової мікробіоти на чільне місце.

Особливу увагу науковців привернула проблема моделювання імунної відповіді на вакцинацію методом нормалізації кишкової мікробіоти, що описано вище в публікації. Зокрема, мікробіота може модулювати відповідь на вакцину через активацію утворення природних ад'ювантів, котрі й забезпечують адекватну реакцію на імунізацію.

Нормальна мікрофлора шлунково-кишкового тракту людини переважно має належати до лактобактерій та біфідобактерій, але якісний і кількісний склад кишкового мікробіому нестабільний, він змінюється з віком та під впливом численних факторів існування. Так, зміна мікробіому кишків людини значною мірою залежить від особливостей харчування, впливу довкілля, стану здоров'я загалом та органів травної системи зокрема, а найголовніше – від застосування лікарських засобів (антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди, цитостатики). Численні зміни мікрофлори зумовлюють зниження імунної відповіді організму на введення вакцини, а отже, зменшення її ефективності, тобто саме зміни якісного та кількісного складу мікробіоти кишечника науковці пов'язують зі зниженою імунною відповіддю на вакцинацію

як у дітей раннього віку, так і в осіб похилого віку, а також серед населення країн із низьким рівнем економічного розвитку.

Низька ефективність імунізації – надзвичайно важлива проблема в умовах пандемії COVID-19, оскільки саме адекватна відповідь імунної системи є провідною умовою подолання хвороби у випадку розвитку COVID-19.

Посилити імунну відповідь на вакцинацію, а також ліквідувати дисбаланс імунної системи дозволяє нормалізація складу кишкової мікрофлори за допомогою пробіотиків. Слід згадати й те, що пробіотики відіграють певну роль у врівноваженні захисної імунної відповіді людини, стимулюючи бар'єрну функцію слизової оболонки травного каналу та модулюючи відповідь імунної системи. Має також значення й інший механізм позитивного впливу мікробіому кишків, а саме модуляція дії вітаміну D, завдяки якій пробіотики активують бар'єрну функцію слизової оболонки кишечника. Такі ефекти пробіотиків зумовлюють нормалізацію співвідношення клітин імунної системи, зменшення продукції прозапальних цитокінів (інтерлейкіни 1, 6, 8, інтерферон-γ та фактор некрозу пухлини), збільшення кількості Т-регуляторних лімфоцитів, що допомагає підтримувати самостійність, одночасно посилюючи захисні вроджені імунні реакції.

Тому перспективним шляхом підвищення імунної відповіді на інфекційну хворобу та на імунізацію від вірусних і бактеріальних агентів, що стало найактуальнішою проблемою в умовах пандемії COVID-19, стає застосування пробіотиків. Одним з найбільш відомих і вивчених пробіотичних засобів, представлених на ринку України, є багатостамний пробіотик Лактіалє® Мульти, який включає 14 штамів пробіотичних бактерій із доведеною ефективністю: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus delbrueckii sp. bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus salivarius*, – сумарно  $2,0 \times 10^9$  КУО пробіотичних мікроорганізмів в 1 капсулі. Усі штами мають розшифрований геном і код безпеки (PXN), а також протестовані на кислотостійкість, здатність до адгезії та пригнічувальну дію щодо патогенів. Дія штамів Лактіалє® Мульти є доведеною, тому цю дієтичну добавку можна розглядати як варіант корекції мікробіому кишків з метою оптимізації імунної відповіді на гострі інфекції та, особливо, на протипікційну вакцинацію.

Лактіалє® Мульти – для підтримки імунної системи!\*



\*Згідно з листом-вкладом до Лактіалє® Мульти.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіалє® Мульти» вимогам українського законодавства в галузі харчових продуктів від 31 липня 2019 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Нирівська, 63. тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86 e-mail: info@farmak.ua / вебсайт: www.farmak.ua



## У фокусі уваги сімейного лікаря — пацієнт із функціональною диспепсією: оптимізація ведення

**Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є однією з найактуальніших проблем сучасної гастроентерології. Глобальна поширеність функціональної диспепсії (ФД) у дорослих становить 20,8%, а в Україні цей показник зростає до 30-40%. Серед усіх гастроентерологічних скарг майже 40% припадає на симптоми диспепсії, що часто зумовлює велику кількість дискусійних питань щодо її діагностики та лікування. Пропонуємо до уваги читачів доповідь завідувачки кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпровський державний медичний університет», доктора медичних наук, професора Ірини Леонідівни Височиної, яка була представлена під час нещодавньої науково-практичної конференції «IX наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології».**

Ведення пацієнтів на будь-якому рівні надання медичної допомоги має власну нормативну базу та рекомендації, структуровані профільними міжнародними організаціями. Для корекції диспепсії в пацієнтів користуються Римськими критеріями IV (2016) та наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.08.2012 р. № 600 «Ведення диспепсії в дорослих».

Римські критерії IV визначають диспепсію як будь-яку комбінацію 4 симптомів: постпрандального переповнення, раннього насичення, епігастрального болю й епігастральної печії, які є досить сильними, щоб перешкоджати повсякденній діяльності, та з'являються щонайменше 3 дні на тиждень протягом 3 міс за останній пір року.

ФД характеризують як відчуття болю чи дискомфорту, локалізоване у верхньому відділі черевної порожнини. Під локалізацією слід розуміти патологічні відчуття в ділянці середньої лінії живота чи ближче до неї. Біль у зоні правого або лівого підбер'я не належить до синдрому диспепсії. Термін «дискомфорт» розглядають як суб'єктивне неприємне відчуття, котре пацієнт не може назвати болем і яке характеризується чим супроводжується відчуттям переповнення верхнього відділу черевної порожнини, швидкого насичення, здуття, відрижкою, нудотою, позивами на блювання та/або блюванням.

Патолофізіологічні чинники розвитку ФД:

- порушення евакуаторної функції шлунка;
- розлади акомодатії шлунка (порушення розслаблення фундального відділу після прийому їжі);
- гіперчутливість шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) до розтягнення, соляної кислоти й ліпідів;
- перенесені інфекції ШКТ;
- запалення слизової оболонки ДПК низької активності;
- підвищення проникності слизової оболонки ДПК;
- збільшення вмісту еозинофілів у слизовій оболонці ДПК (дуоденальна еозиніфілія).

Для практичного лікаря важливим є розуміння видів і симптомів диспепсії з огляду на Римські критерії IV.

Симптоми ФД:

- біль у верхній ділянці живота;
- відчуття переповнення шлунка після їди;
- раннє насичення;
- нудота;
- відрижка;
- печія.

Залежно від наявності в пацієнта симптоматики диспепсія розподіляється на:

✓ синдром епігастрального болю, який діагностується при переважній помірних або виражених болях та/або печіння в епігастрії;

✓ постпрандальний дистрес-синдром – відчуття переповнення в надчеревній ділянці та раннє насичення, що спостерігається >3 р/тиж і завжди з'являється після їди.

Варто зазначити, що постпрандальний дистрес-синдром спостерігається в 38% випадків, епігастральний больовий синдром – у 27%, а 35% пацієнтів відповідають критеріям обох діагнозів. Високий показник комбінованих форм свідчить не лише про «перехрест» різних видів диспепсії між собою, а й про комбінацію

ФД та інших захворювань ШКТ за рахунок схожості їхньої симптоматики, що може ускладнити встановлення діагнозу. Найлегше сплутати ФД із гастроєзофагіальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), синдромом подразненого кишечника (СПК) або ідіопатичним гастропарезом, які також досить часто трапляються в практиці лікаря. Наприклад, Х. Yao та співавт., кількість пацієнтів, які страждають одночасно на ФД і СПК, становить ≈30%, а 86% хворих з ідіопатичним гастропарезом мали діагностичні критерії ФД. Саме тому при надходженні таких хворих лікар має провести необхідне обстеження для диференційної діагностики та правильного підходу до пацієнта з «перехрестом» розладів ШКТ.

Для зменшення кількості помилок під час діагностики ФД спікерка рекомендує використовувати тези ГО «Українська гастроентерологічна асоціація» (2020), наведені в таблиці. Золотим стандартом для діагностики диспепсії є Римські критерії IV, відповідно до яких діагноз ФД встановлюють за наявності в пацієнта протягом 3 міс за останній пір року щонайменше одного з нижчезазначених симптомів:

- відчуття тяжкості після вживання їжі;
- відчуття швидкого насичення;
- епігастральний біль;
- відчуття печіння в епігастрії;
- відсутність органічних захворювань, які дали би змогу пояснити наявні симптоми.

Діагноз епігастрального больового синдрому (ФД-ЕБС) встановлюється за наявності впродовж 3 міс за останній пір року інтермітуючого помірного болю та/або печії, що локалізуються в епігастрії та непокоїть хворого щонайменше 1 р/тиж і які:

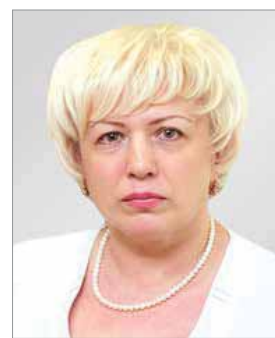
- не є генералізованими чи такими, що локалізуються в інших відділах живота або грудної клітки;
- не надають полегшення після дефекації чи флатуленції;
- не відповідають критеріям діагностики розладів жовчного міхура чи сфінктера Одді.

Діагноз постпрандального дистрес-синдрому (ФД-ПДС) встановлюють за наявності в пацієнта протягом 3 міс за останній пір року щонайменше одного із зазначених симптомів:

- відчуття тяжкості після вживання їжі, яке з'являється декілька разів на тиждень;
- швидке насичення, що унеможливує додання звичайної порції до кінця та яке з'являється декілька разів на тиждень.

Лікування ФД насамперед передбачає проведення загальних заходів: навчання хворих, нормалізація способу життя, дієтичні рекомендації (часте дробове харчування з обмеженням вмісту жиру), відмова від кави, куріння, алкоголю та неконтрольованого прийому нестероїдних протизапальних препаратів.

Медикаментозна терапія ФД визначається варіантом її перебігу: за ФД-ПДС лікування рекомендується розпочинати з призначення прокінетиків, а при ФД-ЕБС як препарати першої лінії використовують інгібітори протонної помпи та H<sub>2</sub>-блокатори.



І.Л. Височина

Однак останніми роками думка щодо прокінетиків змінюється. Наприклад, в останніх рекомендаціях Американської колегії гастроентерології (ACG), Канадської асоціації гастроентерологів (CAG) запропоновано призначати прокінетики як медикаментозне лікування незалежно від виду ФД; за даними R. Pittayanon і співавт., прокінетики є препаратами вибору при диспепсії за рахунок покращення стану пацієнтів і мінімізації побічного ефекту (порівняно з плацебо).

Ірина Леонідівна зауважила, що прокінетики дедалі частіше застосовуються для лікування пацієнтів із ФД-ПДС, адже вони стимулюють скорочення непосмугованої мускулатури ШКТ, сприяють випорожненню шлунка та полегшують симптоми зазначеного розладу. Для фармакотерапії часто застосовують антагоністи дофамінових D<sub>2</sub>-рецепторів, як-от метоклопрамід, алізаприд або клеопрід, однак їхнє використання пов'язане з розвитком екстрапірамідних порушень. Окрім того, за даними M. Camilleri та співавт., P. Enck і співавт., більшість антагоністів D<sub>2</sub>-рецепторів за тривалого застосування зумовлюють гіперпролактинемію, підвищують ризик розвитку галактореї та гінекомастії. Іншим широко застосовуваним прокінетиком є домперидон, який також має серйозний побічний ефект – подовження інтервалу QT.

Який прокінетик краще обрати? Для лікаря важливими є безпечність препарату та відсутність тяжких побічних ефектів, здатних погіршити якість життя пацієнта не менше за основну патологію. Саме завдяки надійному терапевтичному ефекту та безпечності використання чимраз більшої популярності набуває ітоприд як препарат вибору в пацієнтів із ФД. Ітоприд має подвійний механізм дії за рахунок антагонізму з D<sub>2</sub>-рецепторами й інгібувального впливу на ацетилхолінестеразу.

Про високу ефективність препарату свідчить метааналіз 9 клінічних досліджень із загальною кількістю 2620 пацієнтів, з яких 1372 отримували ітоприд дідрохлорид. За його даними, 70% хворих на ФД досягли значного симптоматичного поліпшення після лікування прокінетиками, особливо в групі хворих, які приймали ітоприду гідрохлорид, а метааналіз X. Huang і співавт. свідчить про істотні клінічні переваги препарату в полегшенні симптомів постпрандального переповнення, раннього насичення й рідшого розвитку побічних ефектів (порівняно з іншими прокінетиками). Серед досліджуваної групи лише 0,7% пацієнтів скаржилися на діарею й лише 0,3% – на болі в животі чи головний біль, а загальна переносимість лікарського засобу оцінюється як «хороша – відмінна – задовільна», що підтверджено опитуванням за участю 3703 пацієнтів і 918 лікарів.

Ітоприд не впливає на інтервал QT і не спричиняє екстрапірамідних розладів, тому добре переноситься хворими. Результати застосування ітоприду дідрохлориду в >10 млн пацієнтів не виявили жодного випадку подовження інтервалу QT. Завдяки такому профілю безпеки ітоприд можна приймати до 8 тиж (порівняно з іншими прокінетиками).

Крім того, доведено, що використання ітоприду дідрохлориду дає можливість уникнути небажаних взаємодій з іншими препаратами, адже він первинно метаболізується флавіномонooksигеназою, а не системою CYP, що дає змогу додатково поєднувати ітоприд з антисекреторними засобами, антацидами, альгінатами, ферментними препаратами й урсодезоксихолевою кислотою.

На вітчизняному фармацевтичному ринку ітоприду дідрохлорид представлений препаратом Мотоприд, який виготовляється на виробничих потужностях АТ «Київський вітамінний завод». Українські лікарі мають значний клінічний досвід застосування Мотоприду, який продемонстрував високу ефективність і безпеку.

Мотоприд показаний для купірування шлунково-кишкових симптомів функціональної невразової диспепсії (хронічного гастриту), а саме:

- здуття живота;
- відчуття швидкого насичення;
- біль і дискомфорт у верхній частині живота;
- анорексія;
- печія;
- нудота;
- блювання.

Для дорослих рекомендована доза становить 150 мг на день – по 1 таблетці (50 мг) 3 рази на добу перед прийомом їжі. Зазначену дозу можна знизити з урахуванням віку пацієнта та редукції симптомів.

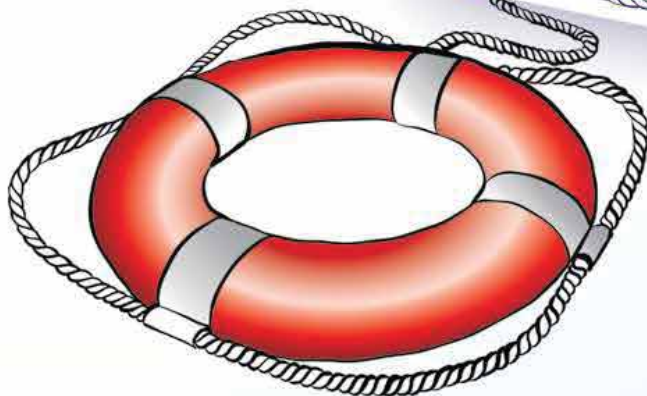
Підготував Євгеній Ботаневич



Таблиця. Тези ГО «Українська гастроентерологічна асоціація» щодо диспепсії

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Теза 1 | Диспепсія – це будь-який середній епігастральний біль / печіння / дискомфорт, відчуття переповнення після їди, раннього насичення, відрижка, печія, нудота/блювання, здуття в епігастрії, що свідчать про залучення верхніх відділів ШКТ і наявні не менш як 4 тиж. Диспепсію варто трактувати подвійно – як синдром (вторинна диспепсія – ВД), і як самостійну нозологічну форму (ФД)                    |
| Теза 2 | Як попередній діагноз у неостеженого первинного хворого слід використовувати термін «необстежена диспепсія». Після відповідного дообстеження всі пацієнти із симптомами диспепсії можуть бути розподілені на 2 основні групи: з ВД і ФД                                                                                                                                                                   |
| Теза 3 | ВД діагностують у пацієнтів з органічними, системними чи метаболічними причинами диспепсичних симптомів, що можуть бути ідентифіковані при проведенні таких діагностичних процедур, як ЕГДС та УЗД органів черевної порожнини, а також шляхом лабораторної діагностики. У разі відповідного лікування симптоми диспепсії звичайно значно зменшуються або повністю зникають                                |
| Теза 4 | Нр-асоційовану диспепсію, згідно з Київським глобальним консенсусом, розглядають як підгрупу ВД, симптоми якої протягом 6-12 міс зникають або значно зменшуються після ерадикації                                                                                                                                                                                                                         |
| Теза 5 | ФД, яка є самостійною нозологічною формою, діагностується в пацієнтів із наявністю ≥1 симптому: відчуття переповнення після прийому їжі, швидке насичення, епігастральний біль або печіння, котрі неможливо пояснити стандартними клінічними обстеженнями ЕГДС, УЗД органів черевної порожнини та лабораторними аналізами                                                                                 |
| Теза 6 | Етіологія та патофізіологія ВД зумовлені супутнім захворюванням або станом. Етіологія ФД точно невідома. Як імовірні чинники ризику ФД розглядають дисморфні розлади, висцеральну чутливість, гіперчутливість до кислот і ліпідів, низькоінтенсивне запалення й імуну активацію слизової оболонки, дуоденальну еозиніфілію, психосоціальні розлади, зв'язок із перенесеними гострими кишковими інфекціями |

# НАДІЙНИЙ ПАТРУЛЬ!



- здуття живота
- відчуття швидкого насичення
- біль та дискомфорт у верхній частині живота
- анорексія • печія • нудота
- блювання



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
*Якість без компромісів!*

РП МОЗ України № UA/17455/01/01 від 30.05.2019. Інформацію надано скорочено.  
З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



# Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

- І Єдиний нікорандил на території України<sup>1</sup>
- І Антиангінальний препарат з двома механізмами дії<sup>2</sup>
- І Покращує прогноз ІХС<sup>3</sup>



Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

## СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НІКОРЕЛЬ® (NICOREL)

**Склад:** діюча речовина: нікорандил; 1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нікорандилу; **Фармакотерапевтична група.** Інші вазодилататори, що застосовуються при хворобах серця. Код АТХ C01D X16. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до нікорандилу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнти з шоком (включаючи кардіогенний шок), тяжкою гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка з низьким тиском наповнення або серцевою декомпенсацією. Застосування інгібіторів фосфодіестерази 5, оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування розчинних стимуляторів гуанілатциклази (наприклад, ріоциглату), оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гіповолемія. Гострий набряк легенів. Діти віком до 18 років. Вагітність та період годування груддю. Гострий інфаркт міокарда. Колапс. Нестабільна стенокардія, в тому числі стенокардія Принцметала. Хронічна серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA. Виражена брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв). АВ-блокада II та III ступеня. Виражена анемія. Рефрактерна гіперкаліємія. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, збільшення частоти серцевих скорочень, розширення судин шкіри з приливами жару, нудота, блювання, відчуття слабкості, ректальна кровотеча (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дексель Лтд./Dexel Ltd.

1. Згідно з даними PharmExplorer на 03.09.2020

2. Інструкція до препарату Нікорель UA/17691/01/01

3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002 Apr 13;359(9314):1269-75.