

Мезим[®], а відтепер ще і *в капсулах!*¹

Ціну знижено!*



Міні-таблетки¹

Мезим[®]капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією³ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,66) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, мяса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

* знижено ціни на Мезим[®] капсули 10000 і Мезим[®] капсули 25000 для дистриб'юторів. Більше інформації - запитуйте у представників компанії «Берлін Хемі/ А. Менаріні Україна ГмбХ».

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89

UA_MEZ_25_2020_V1-print затв. 26/11/2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Діарея при COVID-19 та екзокринна недостатність підшлункової залози

На сьогодні відомо, що, крім респіраторних симптомів, COVID-19 може мати різноманітні позалегеневі прояви і чи не найчастіше такими проявами є ознаки ураження гастроінтестинального тракту, такі як нудота, блювання, біль у животі, діарея тощо. З'являється все більше доказів, що в значної частки пацієнтів абдомінальні симптоми можуть бути пов'язані з ураженням підшлункової залози (ПЗ) і розвитком екзокринної недостатності ПЗ (ЕНПЗ) – зменшення кількості та/або активності панкреатичних ферментів до рівня, який є недостатнім для підтримання нормального процесу травлення.

Механізми ураження ПЗ при COVID-19

Імовірні механізми ураження підшлункової залози вірусом SARS-CoV-2 представлені на рисунку. На клітинах екзокринних залоз й острівців ПЗ експресуються ферменти АПФ-2 та TMPRSS2 – «вхідні ворота» вірусу SARS-CoV-2. Є дослідження, які свідчать, що в ПЗ рівні інформаційної РНК АПФ-2 зів'язані або навіть вищі, ніж у легенях. Іншими імовірними механізмами ураження ПЗ при COVID-19 є активація каскаду коагуляції, спричиненого активним інфекційно-запальним процесом, та ліпотоксичність SARS-CoV-2, яка призводить до підвищення рівнів прозапальних цитокінів. У результаті залежно від ступеня пошкодження структур ПЗ може виникати ЕНПЗ та, в тяжких випадках, гострий панкреатит із потенційним розвитком панкреатогенного діабету (типу 3с) й інших ускладнень. Також слід зазначити, що ураження ПЗ можуть індукувати препарати, які використовують при інфекції SARS-CoV-2, зокрема глюкокортикоїди, протівірусні (лопінавір, ритонавір, ремедесивір, інферферон-β), антибіотики (азитроміцин) тощо. Важливим фактором ризику пошкодження ПЗ при COVID-19 вважають цукровий діабет внаслідок підвищеного утворення кінцевих продуктів глікування, що супроводжує гіперглікемію.

На думку дослідників, найчастішим проявом ураження ПЗ при COVID-19 є саме ЕНПЗ, яка зазвичай проявляється неспецифічними симптомами, як-от здуття живота, абдомінальний дискомфорт, стеаторея, діарея, надмірне газоутворення в кишечнику та зниження маси тіла. Водночас, за даними літератури, цим проявам можна запобігти або швидко їх усунути завдяки адекватній замісній ферментній терапії (ЗФТ) препаратами панкреатину.

Нижче представлені кілька клінічних випадків ковід-асоційованої діареї, найімовірніше пов'язаної з ЕНПЗ. На підставі наявності стеатореї, низької фекальної еластази та ознак ураження ПЗ американські лікарі призначили цим пацієнтам ЗФТ, яка швидко покращила стан хворих.

ОБГОВОРЕННЯ І ВИСНОВКИ

Наведені клінічні випадки мають такі спільні характеристики: підтверджена інфекція SARS-CoV-2, середньотяжкий перебіг (на підставі рівнів ЛДГ та СРБ), домінування респіраторних симптомів на момент звернення, відсутність суттєвих факторів ризику хронічного панкреатиту, виключення інфекції *C. difficile*. Діарея починалася в різні часові проміжки, хоча в усіх випадках спостерігали позитивний тест на фекальний жир і підвищення сироваткової ліпази у 2-3 рази за верхню межу норми, що вказує на ЕНПЗ. Усі пацієнти відзначили повне зникнення абдомінальних симптомів вже після першого дня ЗФТ, у двох випадках відзначено рецидив діареї після припинення ЗФТ, що також свідчить на користь ЕНПЗ.

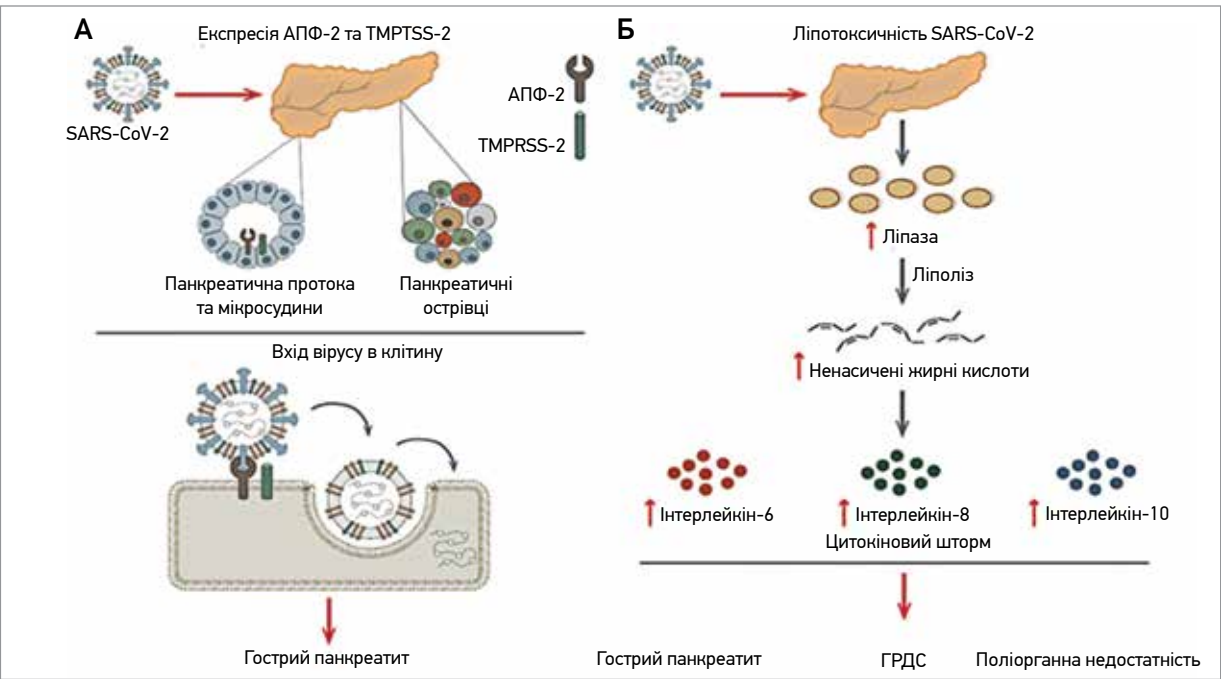


Рис. Механізми ураження підшлункової залози вірусом SARS-CoV-2: експресія патернів рецепторів SARS-CoV-2 у панкреатичних клітинах дозволяє вірусу потрапляти всередину клітин ПЗ і спричиняти гострий панкреатит або загострювати хронічний (А); ліпотоксичність SARS-CoV-2 може ініціювати цитокіновий шторм із потенційним розвитком ГРДС (Б)

Клінічний випадок 2

Чоловік, 53 роки, звернувся до сімейного лікаря зі скаргами на кашель, лихоманку та задишку тривалістю 4 дні, діарею останні 2 дні (5-6 епізодів некротичних рідких випорожнень на день). Причина звернення – погіршення задишки.

Серед значимих супутніх захворювань – артеріальна гіпертензія, ожиріння. Не курить, помірно вживає алкоголь.

На момент звернення спостерігається легка дихальна недостатність, сатурація кисню – 88%, частота серцевих скорочень – 112 уд./хв, артеріальний тиск – 164/92 мм рт. ст. На рентгенограмі ОГП прикореневі інфільтрати. Електрокардіограма – гіпертрофія лівого шлуночка, ехокардіограма – фракція викиду 62%.

Пацієнта госпіталізували для спостереження за респіраторним статусом, призначено азитроміцин і гідроксихлорохін перорально.

Лабораторні дослідження в перший день госпіталізації: ЛДГ 450 од./л, СРБ 42 мг/дл, феритин 870 нг/дл, D-димер 380 од./дл, АЛТ 88 од./дл, АСТ 65 од./дл.

Аналіз випорожнень: токсин А та В, ГДГ-антиген *Clostridium difficile*, лейкоцити не виявлено; позитивна реакція на фекальний жир.

Ліпаза сироватки на 5-й день госпіталізації – 132 мг/дл. На біль у животі не скаржився, але КТ живота з контрастуванням свідчило про легкий гострий панкреатит.

Після клінічного одужання від пневмонії пацієнта виписали додому. Утім, діарея персистувала, тож він почав приймати панкреатичні ферменти. Після припинення ЗФТ діарея повернулася.

Клінічний випадок 3

Чоловік, 69 років, госпіталізований зі скаргами на кашель, задишку, лихоманку та виражений біль у м'язах тривалістю 5 днів.

Не курить і не вживає алкоголь, в анамнезі – артеріальна гіпертензія і компенсована діастолічна серцева недостатність. Сатурація кисню – 78%, на рентгенографії ОГП двобічні інфільтрати. Мазок із носоглотки позитивний на SARS-CoV-2.

Лабораторні дослідження: ЛДГ 680 од./дл, феритин 972 нг/дл, СРБ 56 мг/дл, АЛТ, 68 од./дл, АСТ 82 од./л, глюкоза натще 172 мг/дл.

Пацієнта переведено до відділення інтенсивної терапії, призначено кисень, амоксицилін/клавуланат, азитроміцин, гідроксихлорохін.

На четвертий день госпіталізації з'явилися періумбілікальний біль у животі та некротична водяниста діарея (5-6 випорожнень на добу). Спочатку діарею розцінили як прояв COVID-19. Проведено аналіз випорожнень: токсинів *C. difficile* і лейкоцитів не виявлено, позитивний тест на фекальний жир. Ліпаза сироватки виявилася значно підвищеною (189 мг/дл).

Респіраторний статус пацієнта не дозволяв виконати КТ живота. Емпірично призначили ЗФТ панкреатином перорально (32000 ліпази на кожний прийом їжі). Абдомінальні симптоми покращилися після першого дня ЗФТ, також спостерігалася позитивна динаміка респіраторних симптомів. Пацієнта виписали додому в задовільному стані; на контрольний візит він не з'явився.

Наявні дані літератури свідчать, що SARS-CoV-2 є тропним до ПЗ і може зумовлювати ураження цього органа різної тяжкості, найчастіше ЕНПЗ, яка вже може бути присутньою на момент встановлення діагнозу COVID-19, розвиватися під час госпіталізації або після одужання. ЕНПЗ можна діагностувати на підставі позитивного якісного тесту на фекальний жир або за знижених рівнів фекальної еластази чи навіть без цих досліджень – лише за клінічними ознаками. Раціональним є емпіричне призначення ЗФТ, яка є дуже безпечною і дозволяє швидко позбутися діареї й інших проявів ЕНПЗ.

Загалом корекція ЕНПЗ потребує індивідуалізованого підходу із застосуванням сучасних ферментних препаратів, які відповідають певним вимогам, як-от достатня доза ферментів, кишковорозчинна оболонка, швидке вивільнення ферментів, їхнє раціональне співвідношення тощо. До таких препаратів належить Мезим®, доступний у різних лікарських формах і дозуваннях: добре відомий українським лікарям і пацієнтам Мезим® Форте 10000 та 20000 у формі кишковорозчинних таблеток, а також новий Мезим® Капсули 10000 та 25000 у формі капсул із кишковорозчинними мінітаблетками. Для корекції ЕНПЗ замісну ферментну терапію зазвичай призначають по 40-50 тис. ОД ліпази на кожний основний прийом їжі та вдвічі менше на перекус; тривалість лікування обирають індивідуально залежно від перебігу захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Олексій Терещенко



Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

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



Зменшує продукцію глюкози печінкою³



**Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику³**



**Покращує утилізацію глюкози
тканинами³**



**Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів³**



**Покращує активність
усіх відомих
транспортів глюкози³**



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

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Метформін у разі цукрового діабету 2 типу та хронічної хвороби нирок

Метформін є пероральним цукрознижувальним препаратом (ПЦЗП) першого ряду при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу, який використовують понад 60 років. Відсутність даних рандомізованих клінічних досліджень (РКД) і повідомлень про лактоацидоз викликали занепокоєння щодо його використання в пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Зі збільшенням кількості реальних доказів, що підтверджують його безпеку для пацієнтів із широким діапазоном функції нирок, у 2016 р. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) звернулося до виробника з проханням змінити етикетку, дозволивши використовувати метформін пацієнтам зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) 30-60 мл/хв/1,73 м².

Метформін має цукрознижувальну, інсулінозберігальну, протизапальну та протифібротичну дію з органопротекторними ефектами. У 2018 р. метааналіз 40 досліджень, що включав 1 млн пацієнтів, повідомив про зниження ризику серцево-судинних захворювань, смерті від усіх причин і серцево-судинних подій на 20-40% у разі застосування метформіну. У ретроспективній когорті з 10 426 пацієнтів із ЦД 2 типу користувачі метформіну мали на 35% нижчий ризик смерті від усіх причин і термінальної стадії ниркової недостатності (ТНН), особливо при ШКФ ≥ 30 -45 мл/хв/1,73 м².

У практичних рекомендаціях щодо покращення глобальних результатів у разі захворювань нирок (The Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) функція нирок класифікована за ШКФ (мл/хв/1,73 м²):

- G1: ≥ 90 ;
- G2: 60-89;
- G3a: 45-59;
- G3b: 30-44;
- G4: 15-29;
- G5: < 15 .

Метформін, який виводиться переважно нирками, пригнічує мітохондріальний дихальний ланцюг із теоретичним ризиком посилення лактоацидозу, особливо в умовах гіпоксії з посиленням анаеробного метаболізму, збільшенням продукції лактату при сепсисі та/або зниженням ниркового кліренсу. У 2020 р. експерти рекомендували продовжити прийом метформіну в пацієнтів із ШКФ-G3 шляхом зменшення максимальної дози вдвічі та збільшення частоти моніторингу ШКФ у пацієнтів із ШКФ-G3b.

ТНН, пов'язана з діабетом, є величезним тягарем для охорони здоров'я та потребує доказів щодо безпеки й ефективності метформіну як недорогого препарату для можливої нефропротекції. Реальні докази з використанням інформаційних баз даних, проаналізованих за відповідними методологіями, дають важливу інформацію.

У цьому дослідженні було оцінено переваги та ризики застосування метформіну в пацієнтів зі зниженою (ШКФ-G3/G4) порівняно зі збереженою (ШКФ-G1/G2) функцією нирок і ризик лактоацидозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Реєстр HKDSD включав дані про відпуск ліків, пов'язаних із діабетом, включаючи назву, дозу, частоту, тривалість (дні), а також дати початку та закінчення з 2000 по 2019 р. Усі ліки були закодовані відповідно до Анатомічно-терапевтичного хімічного коду АТC (Anatomical Therapeutic Chemical code), включаючи метформін, інсулін, інші ПЦЗП (похідні сульфонілсечовини, тiazolidиноїди, інгібітори дипептидилпептидази-4, інгібітори α -глюкозидази, антагоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу), статини й інгібітори ренін-ангіотензинової системи. Композиції з фіксованими дозами враховувались як два різні препарати на основі активного інгредієнта. Оцінка впливу метформіну й інших препаратів ґрунтувалася на датах початку та закінчення записів про відпуск ліків протягом кожного року спостереження для кожного пацієнта. Був розрахований час впливу метформіну на основі періоду дозування в кожному році та середнього часу впливу, вираженого проти загального часу спостереження. Також була розрахована середня добова доза метформіну для кожного пацієнта на основі середньої добової дози, призначеної протягом періоду спостереження.

Базові характеристики включали клінічні та лабораторні дані, включаючи соціально-демографічний профіль, історію раку, артеріальний тиск, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії, HbA_{1c}, ліпіди (тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів низької та високої щільності, загальний холестерин), співвідношення альбумін/креатинін сечі та ШКФ.

РЕЗУЛЬТАТИ

У загальній когорті реєстру HKDSD, яка включала 753 374 пацієнтів із діабетом у 2019 р., на момент включення:

- 20,4% пацієнтів мали ШКФ-G3;
- 3,3% – ШКФ-G4;
- 1,8% – ШКФ-G5.

На початковому етапі 83 881 пацієнт (86,8%) мали ШКФ-G1/G2, 8762 (9,1%) – ШКФ-G3a, 3051 (3,2%) – ШКФ-G3b та 949 (1,0%) – ШКФ-G4. Відповідно, частки споживачів метформіну становили 95,1; 81,9; 53,8 та 20,8%. Під час подальшого спостереження були 88 771 користувач (91,9%) нового метформіну та 7872 (8,1%) – інших ПЦЗП. Нові користувачі метформіну мали меншу тривалість діабету та рідше отримували лікування сульфонілсечовиною й інгібіторами ренін-ангіотензинової системи, ніж інші користувачі ПЦЗП.

Застосування метформіну та ризик ТНН

Рівень захворюваності на ТНН у тих, хто застосовував метформін, порівняно з користувачами інших ПЦЗП становив 2,8 проти 22,4 випадку, при цьому використання метформіну асоціювалося зі зниженим ризиком ТНН у всіх категоріях ШКФ. В аналізі середня добова доза метформіну, зважена за часом, була нелінійно пов'язана з ТНН і становила 1000 мг у ШКФ-G1/G2, 850 мг у ШКФ-G3a, 650 мг у ШКФ-G3b та 500 мг у ШКФ-G4.

Застосування метформіну й лактоацидоз

14 766 пацієнтів (13 967 споживачів метформіну та 799 пацієнтів, які не приймали метформін) спостерігали в середньому протягом $9,6 \pm 4,1$ року. Споживачі метформіну мали меншу тривалість діабету, вищі ІМТ і ШКФ, а також нижче співвідношення альбумін/креатинін сечі, ніж ті, хто не отримував метформін. Було зареєстровано 77 випадків лактоацидозу, в тому числі 59 у 13 967 споживачів метформіну та 18 у 799 осіб, які не приймали метформін. Споживачі метформіну мали нижчу частоту лактоацидозу, ніж ті, хто не отримував метформін. Застосування метформіну було пов'язане зі зниженням ризику лактоацидозу. Серед споживачів метформіну не було різниці в частоті лактоацидозу між ШКФ-G1/G2 та ШКФ-G3/G4.

Використання метформіну, ризик смертності від усіх причин і ризик серйозних серцево-судинних подій (МАСЕ)

Загальні показники смертності від усіх причин і МАСЕ у споживачів нового метформіну порівняно з іншими користувачами ПЦЗП становили 14,6 проти 65,1 та 7,2 проти 16,0 випадку відповідно. Застосування метформіну було пов'язане зі зниженням або нейтральним ризиком смерті від усіх причин. Залежність дози метформіну була нелінійною зі смертністю від усіх причин у ШКФ-G1/G2, ШКФ-G3a та ШКФ-G3b, але не в ШКФ-G4. Для МАСЕ нелінійність спостерігалася для ШКФ-G1/G2 та ШКФ-G4, але не для ШКФ-G3a та ШКФ-G3b.

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому всебічному аналізі розглядалося важливе запитання: чи може метформін запобігти ТНН у пацієнтів із ЦД 2 типу з різними категоріями ШКФ? Існує велика кількість клінічних досліджень, які підтверджують нейтральний або сприятливий вплив метформіну на MACE та смертність від усіх причин, але його захисний вплив на функцію нирок залишався непереконливим. Один із найбільших проспективних когортних аналізів продемонстрував, що 50% пацієнтів із ШКФ-G3 та 20% пацієнтів із ШКФ-G4 отримували метформін. Щоб уникнути плутанини через упередженість показань і тяжкість захворювання, були включені лише пацієнти, яким метформін призначали вперше, результати яких порівнювали з хворими, котрі отримували інші ПЦЗП і не-ЦЗП. Було підтверджено, що використання метформіну асоціювалося з нижчим на 33-57% ризиком ТНН у всіх категоріях ШКФ (G1-G4) порівняно з іншими ПЦЗП.

У попередніх дослідженнях 10-40% пацієнтів, які отримували амбулаторне лікування діабету, мали хронічну хворобу нирок (ХХН) із ШКФ-G3 або менше. У поточному дослідженні половина пацієнтів (53,8%) отримували метформін із ШКФ-G3 та 20,8% – із ШКФ-G4. Зважаючи на те, що метформін виводиться нирками і його рідше призначають пацієнтам із ХХН, кілька досліджень включали досить велику кількість пацієнтів зі зниженою функцією нирок, щоб визначити співвідношення ризику та користі від застосування метформіну пацієнтами з високим ризиком.

В аналітичному аналізі дослідження TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy), яке порівнювало використання еритропоетину з плацебо в 4038 пацієнтів із ХХН, асоційованою із ЦД 2 типу й анемією, які спостерігалися протягом 29,1 міс, метформін був пов'язаний із нижчим ризиком ТНН у ШКФ-G1/G3, але нейтральним ризиком у ШКФ-G4/G5.

Ці нефропротекторні ефекти узгоджуються зі здатністю метформіну впливати на запалення, окислювальний стрес і дисрегуляцію мікробіоти, які пов'язані з ХХН. Метформін пригнічує мітохондріальний метаболізм зі зниженим співвідношенням АДФ/АТФ, що активує АМФ-кіназу зі зниженням ендогенним утворенням глюкози. Слід зазначити, що лише 80% метформіну всмоктується, а взаємодія між метформіном і кишковою мікробіотою в модулюванні запального й окислювально-відновного середовища нині вважається важливим механізмом його мультисистемного впливу.

В аналізі на основі реєстру (n=14 766) було ретельно вивчено медичну документацію, щоб переконатися в наявності лактоацидозу. В одній і тій самій категорії ШКФ не було різниці в рівнях лактоацидозу між споживачами метформіну та тими, хто його не приймав. Серед тих, хто застосовував метформін, рівень лактоацидозу також був подібним у пацієнтів зі збереженою або зниженою функцією нирок. В іншому ретроспективному дослідженні, яке тривало 5,7 року, застосування метформіну не було пов'язане з підвищенням ризику лактоацидозу в ШКФ-G3 (n=9093), хоча підвищений ризик був у пацієнтів із ШКФ-G4/G5 (n=1579).

При зниженні функції нирок рекомендована корекція дози метформіну. У цьому аналізі тривала дія метформіну була пов'язана зі зниженим або нейтральним ризиком ТНН у всіх категоріях ШКФ аж до ШКФ-G4. Середня добова доза становила 850 мг (ШКФ-G3a), 650 мг (ШКФ-G3b) і 500 мг (ШКФ-G4). Ці дози були нижчими за рекомендовані KDIGO дози 1500 мг (ШКФ-G3a) та 1000 мг (ШКФ-G3b).

Також було підтверджено, що пацієнти, які почали лікування метформіном, мали знижений ризик ТНН аж до ШКФ-G4 порівняно з тими, хто його не використовував. Відповідно до інших звітів було зроблено висновок, що більшість випадків лактоацидозу не пов'язані з метформіном.

ВИСНОВКИ

У реальній практиці застосування метформіну було пов'язане зі зниженим ризиком розвитку ТНН і лактоацидозу в пацієнтів із ЦД 2 типу з хронічною нирковою недостатністю. Ці реальні докази підкреслюють основні переваги та безпеку використання метформіну до ШКФ 30 мл/хв/1,73 м² і, можливо, навіть 15 мл/хв/1,73 м², наголошуючи на важливості корегування дози та частого моніторингу ШКФ. Також важливим результатом є те, що метформін значно знижував ризик серйозних серцево-судинних подій і загальну смертність у цій популяції хворих.

За матеріалами: Yang A., et al. Attenuated risk association of end-stage kidney disease with metformin in type 2 diabetes with eGFR categories 1-4. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Sep 13; 15 (9): 1140.

Підготувала **Олена Костюк**

Олтар®

Глімепірид

**Подвійна дія
для надійного
контролю глікемії¹**



UA_Olt_01_2022_V1_Print.
Затверджено до друку: 16.06.2022.

ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг² / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг³

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні лікарські засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТХ A10B B12. **Показання.** Цукровий діабет II типу, якщо тільки дієти, фізичних навантажень і зниження маси тіла недостатньо. Олтар показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів. Інсулінозалежний діабет. Діабетична кома. Діабетичний кетоацидоз. Тяжкі порушення функції нирок або печінки. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. **Спосіб застосування та дози.** Олтар слід застосовувати безпосередньо перед або під час вживання їжі. Початкова доза глімепіриду становить 1 мг на добу. При досягненні належного контролю цю дозу слід застосовувати для підтримуючої терапії. Для різних режимів дозування існують таблетки з відповідною силою дії. Якщо глікемічний контроль є недостатнім, дозування необхідно поступово збільшувати, базуючись на даних цього контролю, з інтервалом приблизно 1–2 тижні між кожним етапом, до 2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу. Дозування більше 4 мг глімепіриду на добу дає кращі результати лише у виняткових випадках. Максимальна рекомендована добова доза глімепіриду становить 6 мг. У пацієнтів з недостатнім контролем максимальною добовою дозою метформіну можна розпочати супутню терапію глімепіридом. При збереженні дозування метформіну терапія глімепіридом починається з низької дози, яку далі слід збільшувати аж до максимальної добової дози залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. У хворих із недостатнім контролем максимальною добовою дозою глімепіриду у разі необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. При збереженні дози глімепіриду лікування інсуліном розпочинати з низької дози, яку слід збільшувати залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. Зазвичай достатньо одноразової добової дози глімепіриду. Рекоменується приймати цю дозу безпосередньо перед або під час ситного сніданку або, якщо його немає, безпосередньо перед або під час першого основного прийому їжі. Якщо прийом дози був пропущений, не слід коригувати стан за допомогою збільшення наступної дози. Таблетки слід ковтати цілими та запивати рідиною. Якщо у пацієнта виникають гіпоглікемічні реакції на добову дозу 1 мг глімепіриду, це вказує на те, що їх можна контролювати за допомогою однієї дієти. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у животі, болі у животі. **Вагітність:** Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує завагітніти або вагітність уже діагностована, слід якнайшвидше розпочати інсулінотерапію. Глімепірид не слід застосовувати протягом усієї вагітності. **Діти:** наявних даних стосовно безпеки та ефективності глімепіриду у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** В'я Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

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

За детальною інформацією (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) звертайтеся до інструкцій для медичного застосування препаратів Олтар 2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №318 від 17.02.2022 та Олтар 4-6 № 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України Р. П. № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

1. Svacina S. Глімепірид – больше чем препарат сульфонилмочевини // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-33.

2. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ.

3. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор **В'ячеслав Килимчук**

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

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «РЕАЛ ПРІНТ»,
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 27, оф. 10.
Підписано до друку: листопад 2022 р.
Замовлення № 1601122. Тираж **28 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ЗМІСТ



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Діарея при COVID-19 та екзокринна недостатність

підшлункової залози..... 3

Порівняльне вивчення ефективності Холоплант®-Тау

в лікуванні гіпомоторної дисфункції жовчного міхура,
асоційованої з біліарним сладжем

В.Б. Доготар, С.М. Ткач..... 10-11

Стрес-індуковані проблеми ШКТ і психофармакотерапія

в гастроентерології

В.В. Чернявський..... 12

Пробіотик *Bacillus clausii*: сьогодення

та перспективи застосування в клінічній практиці

О.Ю. Белоусова..... 14-15

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Метформін у разі цукрового діабету 2 типу

та хронічної хвороби нирок 5

Цілі лікування цукрового діабету 2 типу:

сурогатні маркери vs реальний захист8-9

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

«За лаштунками» дослідження COVARI:

які перспективи використання ELOM-080

(Респеро Миртол / Респеро Миртол форте) у терапії COVID-19?

М. Dreher 16-17

Екстрене застосування молнупіравіру покращує

результати лікування пацієнтів із COVID-19

у рутинній практиці: результати ретроспективного

когортного дослідження..... 19

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Сучасні концепції лікування риносинуситів

Ю.В. Дєєва 21

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 13, 35

Цілі лікування цукрового діабету 2 типу: сурогатні маркери vs реальний захист

Терапія цукрового діабету (ЦД) 2 типу стрімко еволюціонує. За останні 10-15 років не тільки з'явилося чимало нових цукрознижувальних препаратів, а й змінилася сама парадигма лікування – із глюкозоцентричної на кардіоцентричну. Донедавна терапія ЦД 2 типу була зосереджена переважно на контролі показників глікемії, але такий підхід не дозволив суттєво знизити серцево-судинну захворюваність та смертність хворих. Чому так відбувається і на що краще націлити лікування ЦД 2 типу? Спробуємо розібратися в цій статті.

Не гіперглікемією єдиною

Ніхто, напевно, не сперечатиметься з тим, що в основі патогенезу ЦД 2 типу лежить порушення вуглеводного обміну, а саме гіперглікемія. Але водночас добре відомо, що сам собою підвищений рівень глюкози в крові не вбиває хворого. Ні, ми, звісно, пам'ятаємо про потенційно фатальне гостре ускладнення ЦД – гіперглікемічну кому, але в сучасному світі це явище досить рідкісне в разі ЦД 2 типу. Абсолютну більшість пацієнтів із ЦД 2 типу вбивають хронічні ускладнення, насамперед макросудинні (інфаркт міокарда, інсульт) і, дещо меншою мірою, мікросудинні (нефро-, нейропатія). Те саме стосується і якості життя – її знижує не гіперглікемія, а хронічні діабетичні ускладнення.

Чи лише гіперглікемія є причиною їхнього розвитку? Звісно, ні. Інші фактори відіграють чималу, а іноді й провідну роль у розвитку віддалених ускладнень ЦД 2 типу, серед яких артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, гіподинамія тощо.

Й нарешті, варто згадати феномен метаболічної пам'яті. Якщо ЦД 2 типу був діагностований невчасно чи пацієнт тривалий час не контролював рівень глюкози в крові, на клітинному рівні вже відбулися глибокі та незворотні метаболічні зміни, через які запізниле досягнення нормоглікемії не запобігає судинним ускладненням.

Отже, за рахунок тільки зниження рівня глюкози в крові неможливо попередити розвиток і прогресування хронічних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу.

Чи є глікований гемоглобін надійним сурогатним маркером контролю ЦД 2 типу?

Клініцистам часто радять використовувати сурогатні маркери для підбору та моніторингу ефективності медикаментозної терапії. Особливо це стосується лікування хронічних хвороб, як-от ЦД 2 типу та серцево-судинних захворювань.

Згідно з визначенням Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) США, сурогатним маркером є лабораторний показник або фізична ознака, які використовуються в терапевтичних дослідженнях замість клінічно значущої кінцевої точки, як пацієнт почувається, якими є його повсякденна активність і якість життя, і, як очікується, передбачає ефект терапії. При ЦД 2 типу основним сурогатним маркером є глікований гемоглобін (HbA_{1c}).

Утім, проблема полягає у тому, що не всі загальноприйняті сурогатні маркери добре корелюють із клінічно значущими наслідками захворювання. По-перше, погіршення сурогатного маркера не завжди свідчить про збільшення ризику захворюваності та смертності. Так, незважаючи на дуже поширену думку про те, що

підвищений рівень загального холестерину є фактором ризику смерті, за допомогою низки досліджень це було спростовано та навіть продемонстровано протилежне. По-друге, покращення сурогатного маркера також не завжди означає поліпшення прогнозу захворювання – таких прикладів у медицині чимало. Так, торцетрапіб суттєво знижував рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності та підвищував рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, але всупереч очікуванням збільшив серцево-судинну захворюваність і смертність. Розиглітазон знижував HbA_{1c} при ЦД 2 типу, але підвищував частоту інфаркту міокарда. Фтор збільшив мінеральну щільність кісткової тканини, але частота переломів зросла. Засоби, що стимулюють еритропоез (наприклад, дарбепоетин), підвищували рівень гемоглобіну в пацієнтів із хронічною хворобою нирок, але збільшували ризик інсульту та тромбозу судинного доступу.

Й нарешті, величина зміни сурогатного маркера не обов'язково передбачає величину клінічної користі. В найбільшому дослідженні статинів група пацієнтів, яка досягла найбільшого зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності, мала таку саму відносну користь (відносний ризик (ВР) 0,79), як і група з найменшим зниженням (ВР 0,78).

Надійність HbA_{1c} як сурогатного маркера контролю ЦД 2 типу також неодноразово ставилася під сумнів. Загальноновизнано, що гіперглікемія, виміряна за допомогою HbA_{1c}, є фактором ризику макро- та мікросудинних ускладнень діабету, але існує усе ще замало доказів на користь того, що активне зниження HbA_{1c} має суттєві переваги для клінічних наслідків – насамперед для зменшення загальної смертності.

У 2021 році Rivera та співавт. повідомили про результати метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що був присвячений оцінці надійності HbA_{1c} як сурогатного маркера ефективності цукрознижувальної терапії ЦД 2 типу. Критеріям включення відповідало 19 РКД. Жодна з оцінених асоціацій не була достатньо сильною, щоб підтвердити надійність HbA_{1c} як сурогатного маркера будь-якого клінічного результату: загальна смертність (R=0,34; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,14 до 0,69), інфаркт міокарда (R=0,20; 95% ДІ від -0,30 до 0,61), серцева недостатність (R=0,08; 95% ДІ від -0,40 до 0,53), ураження нирок (R= -0,04; 95% ДІ від -0,52 до 0,47) та інсульт (R=0,81; 95% ДІ від 0,54 до 0,93). Автори дійшли висновку, що дані плацебо-контрольованих РКД не підтверджують використання HbA_{1c} як сурогатного маркера для оцінки ефективності цукрознижувальних препаратів при ЦД 2 типу.

У згаданому метааналізі були досить жорсткі критерії включення РКД (щонайменше 1000 учасників і 20 клінічних подій, подальше спостереження та/або тривалість втручання щонайменше 52 тиж). Baechle та співавт. (2022) вирішили, що такий суворий відбір погіршує репрезентативність результатів, тому провели більш всеосяжний метааналіз для оцінки надійності HbA_{1c} як сурогатного маркера загальної смертності серед пацієнтів із ЦД 2 типу. До аналізу було

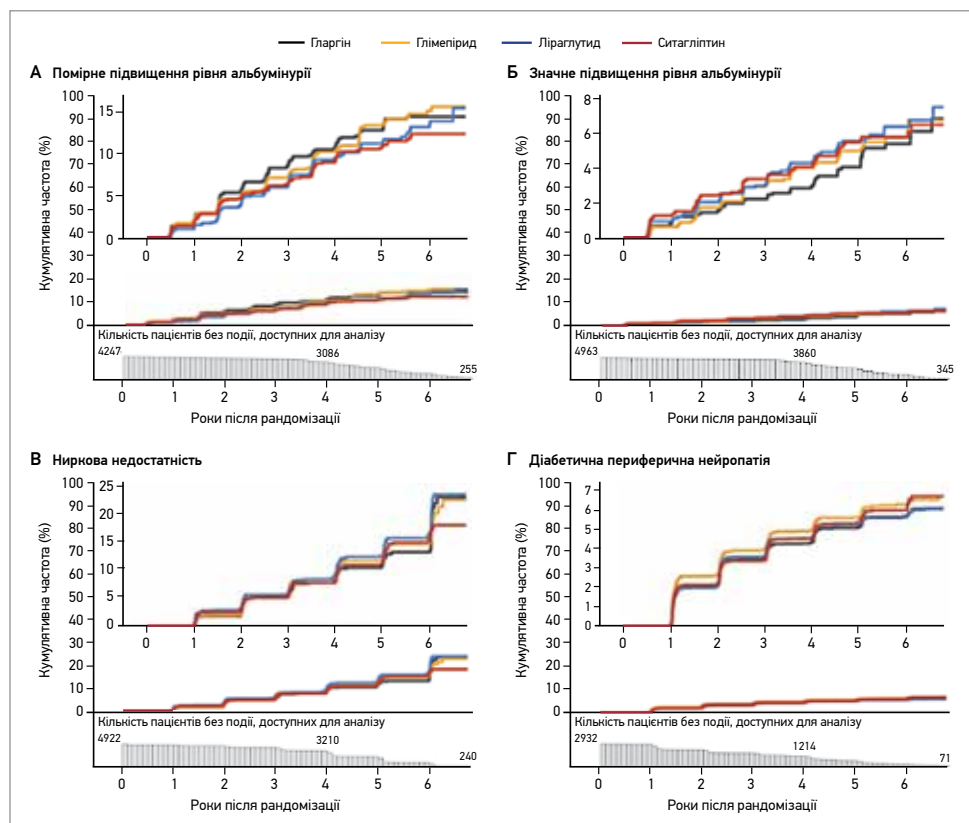


Рис. 1. Кумулятивна частота мікросудинних ускладнень згідно з ІТТ-аналізом дослідження GRADE

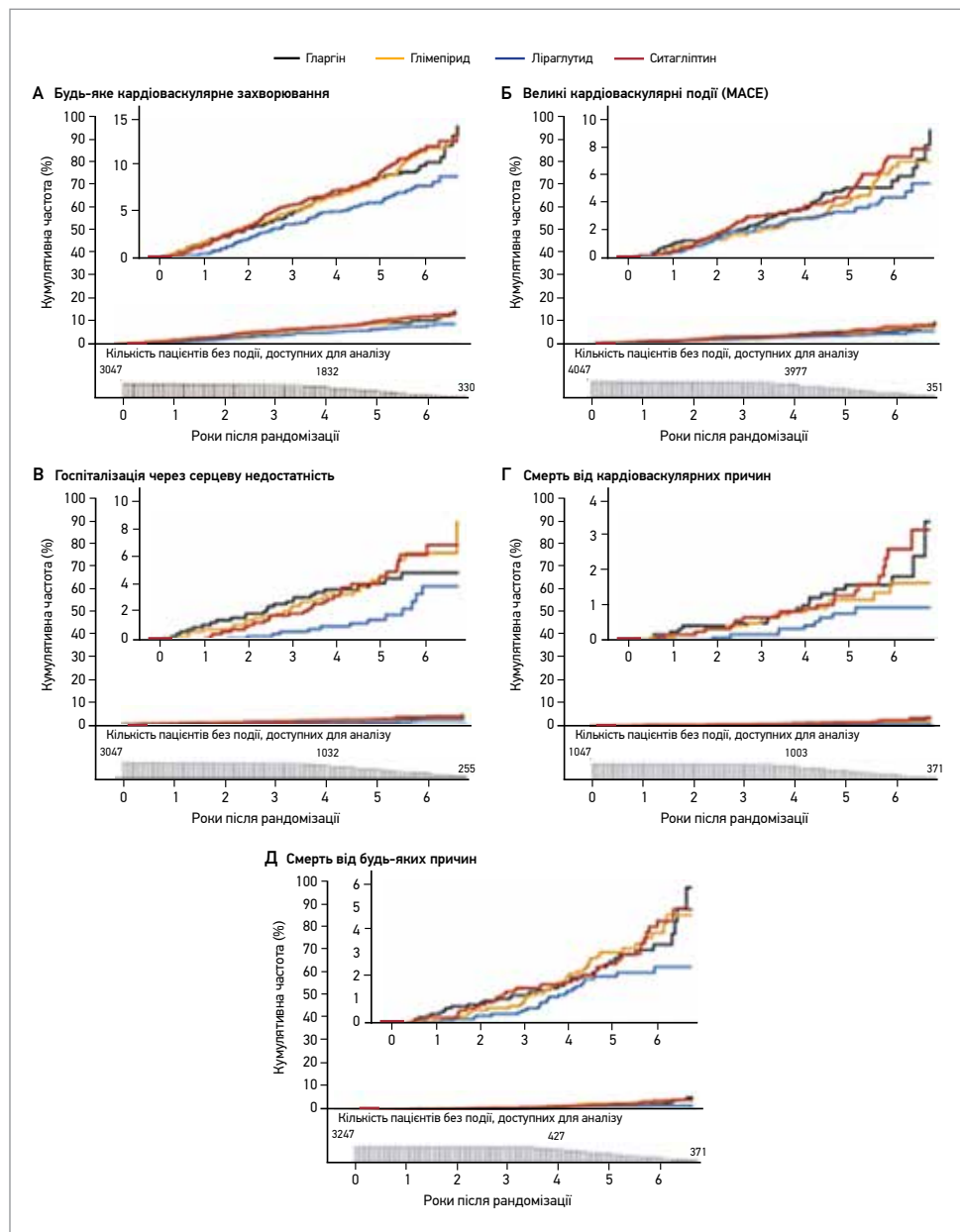


Рис. 2. Кумулятивна частота серцево-судинних подій та смерті згідно з ІТТ-аналізом дослідження GRADE

[illegible]

В.Б. Доготар, к.м.н., С.М. Ткач, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Порівняльне вивчення ефективності Холоплант®-Тау в лікуванні гіпомоторної дисфункції жовчного міхура, асоційованої з біліарним сладжем

Однією з актуальних проблем сучасної гастроентерології є функціональні біліарні розлади (ФБР). Цей термін характеризує комплекс клінічних симптомів, які розвиваються в результаті моторнотонічної дисфункції жовчного міхура (ЖМ) та/або сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів (ЖВШ) [2, 3]. Зазвичай ФБР проявляються такими симптомами, як відчуття тяжкості, дискомфорт або больовий синдром у правому підребер'ї, нудота, гіркота в роті, зниження апетиту, огида до жирної їжі, порушення випорожнення (закрепи чи проноси), метеоризм та/або флатуленція.

В індустріально розвинених країнах ФБР спостерігають у ≈5% усього дорослого населення, хоча в осіб віком від 60 років їхня частота зростає до ≈25%. ФБР значно частіше зустрічаються в жінок, ніж у чоловіків (20 і 8% відповідно).

В основі розвитку ФБР лежить порушення синхронності роботи ЖМ і сфінктерів ЖВШ унаслідок їхніх неузгоджених надмірних (гіперфункція) або недостатніх (гіпофункція) скорочень. Вважається, що важливу роль у розвитку ФБР відіграють психоемоційні перевантаження і соціальна дезадаптація, які в поєднанні з генетичною схильністю визначають формування дисмоторних порушень і вісцеральної гіперчутливості [8].

Виокремлюють первинні та вторинні функціональні розлади біліарної системи [3]. Первинні дисфункції відзначають у середньому в 10-15% випадків; вони трапляються переважно в жінок молодого віку (18-35 років) астенічної конституції тіла з емоційно лабільною психікою. Їхній розвиток пов'язують з порушеннями нервово-гуморальної регуляції моторики ЖВШ на тлі психоневротичних, конституціональних, ендокринних впливів, при цьому ознаки супутньої органічної патології (запалення, каменеутворення) відсутні. Первинні порушення скоротливості можуть мати вроджений (генетично детермінований) характер і бути пов'язані з порушенням чутливості посмугованих м'язів ЖМ до різних стимулювальних імпульсів, серед яких провідну роль відіграють холецистокінін, мотилін і вагусні парасимпатичні впливи [2, 8]. Вторинні дисфункції зустрічаються значно частіше – за супутньої органічної патології, деяких гормональних порушень та ендокринних захворювань (наприклад, передменструального та клімактеричного синдромів, вагітності, цукрового діабету, патології щитоподібної залози), системних захворювань, психоемоційних порушень. Вторинні дисфункції часто розвиваються при жовчокам'яній хворобі (ЖКХ), навіть на її ранніх стадіях і за відсутності клінічних симптомів (до 80%), а також в умовах запалення [1, 3]. Нерідко вторинна гіпотонія ЖМ зумовлена порушенням відтоку жовчі та високим опором у протоках за функціонального (спазм) або органічного (стриктура, папіліт) ураження слизової оболонки.

Функціональний розлад ЖМ (ФРЖМ) – це порушення скоротливої функції ЖМ, що проявляється болем біліарного типу внаслідок первинних метаболічних (перенасичення жовчі холестерином) або рухових порушень за відсутності конкрементів і структурних змін з боку стінки ЖМ. ФРЖМ поділяють на два типи – гіперкінетичну (гіпермоторну) та гіпокінетичну (гіпомоторну) дисфункцію ЖМ (ДЖМ) [7]. Перебіг ДЖМ частіше відбувається переважно за гіпокінетичним типом із порушенням його скоротливості чи спорожнення. Діагностичні критерії гіпомоторної ДЖМ відповідно до Римських критеріїв IV наведено в таблиці 1.

Важливу роль у генезі функціонального біліарного болю відіграють формування біліарного сладжу (БС) і подальша поява в жовчі мікролітів

3) агрегацію кристалів і формування мікролітів.

З теоретичного та практичного погляду найприйнятнішою є діагностика передкам'яної стадії ЖКХ на III етапі – агрегація кристалів моногідрату холестерину з подальшим формуванням мікролітів [1]. Зміна мікроструктури жовчі у вигляді мікролітів, що сформувалися, роблять їх макроскопічно видимими, що легко виявляється за допомогою трансабдомінальної ультрасонографії та трактується як різні варіанти БС, за наявності якого з метою запобігання утворенню більших жовчних каменів слід проводити профілактику препаратами урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) та/або жовчогінними засобами.

БС, що містить мікроліти, може вільно проходити всю систему протоків, постійно подразнюючи численні больові рецептори слизової оболонки жовчних шляхів (особливо сфінктерного апарату), та зумовлювати виникнення больового синдрому. За останніми даними, він може бути причиною незрозумілого болю в правому підребер'ї у 83% хворих [1, 4, 7]. Причиною болю при БС є також дисфункція сфінктерного апарату жовчних шляхів, які в цій ситуації мають вторинний характер. Так, наприклад, дисфункція сфінктера Одді за БС виявляється в 50-93% випадків. Окрім того, тривала персистенція БС і постійний пасаж його в дванадцятипалу кишку може ускладнюватися розвитком стриктур термінального відділу загальної жовчної протоки та/або стенозувального папіліту. БС також розглядається як частина причина біліарного панкреатиту. Дослідженнями встановлено, що частота виявлення БС у хворих з ідіопатичним панкреатитом доволі висока та, за даними різних авторів, сягає 33-90% [4, 5]. Основні причини розвитку панкреатиту в разі БС зумовлені дисфункцією сфінктера Одді, що створює умови для біліарних рефлюксів у проточну систему підшлункової залози, стенозом сфінктера Одді та/або панкреатичної протоки. Рідкісніші ускладнення БС – розвиток гострого холециститу та холангіту. В окремих випадках за наявності замазкоподібної жовчі можливе відключення ЖМ унаслідок закупорювання міхурової протоки.

Висока поширеність БС у хворих із патологією біліарної системи (40-50% від усіх хворих) надала змогу накопичити значний клінічний матеріал, який свідчить про особливості його клінічного перебігу, прогноз, ускладнення, що обґрунтовує необхідність проведення якісної діагностики й ефективної терапії. Основне клінічне значення БС полягає у тому, що він є джерелом каменеутворення. Однак це аж ніяк не означає, що у всіх хворих із БС обов'язково утворюється каміння. Незважаючи на те, що БС є вихідним матеріалом для формування жовчних каменів, вони, за різними оцінками, утворюються тільки в 5-20% пацієнтів за 1-3-річний період. Це пов'язано з тим, що при зникненні причин, які сприяють утворенню БС, останній зникає спонтанно.

За клінічних ознак гіпомоторної ДЖМ і наявності в ЖМ БС для зниження літогенних властивостей жовчі з метою запобігання формуванню надалі жовчних конкрементів рекомендується прийом препаратів УДХК і жовчогінних засобів [9]. Однією з властивостей УДХК є здатність зменшувати насиченість жовчі холестерином за рахунок пригнічення абсорбції у кишечнику та пригнічення

Таблиця 1. Діагностичні критерії гіпомоторної ДЖМ
● Повторні епізоди помірного чи сильного болю в епігастрії або правому підребер'ї тривалістю ≥30 хв протягом щонайменше 3 міс упродовж останніх 6 міс у поєднанні з ≥1 таких ознак: ▶ нудота, блювання; ▶ іррадіація болю в спину чи праву лопатку; ▶ поява болю після прийому їжі; ▶ поява болю в нічний час
● Порушення функції ЖМ: ▶ при УЗД скорочення ЖМ після жовчогінного сніданку менше ніж на 40%; ▶ при дуоденальному зондуванні – ослаблення міхурового рефлексу (кількість міхурової жовчі підвищена – до 100-150 мл за норми 30-70 мл, жовч виділяється повільно, маленькими порціями)
● Відсутність структурних порушень, які пояснюють наявні симптоми

Таблиця 2. Характеристика обстежених хворих			
Базові характеристики	1-ша група, n=30	2-га група, n=30	3-тя група, n=30
Чоловіки/жінки (34/56)	11/19	12/18	11/19
Середній вік, 37±17 років	39±15	36±18	35±17
Переважання болю біліарного типу, n (%)	6 (20%)	7 (23,3%)	6 (20%)
Переважання симптомів біліарної диспепсії, n (%)	24 (80%)	23 (76,7%)	24 (80%)
Зловживання: ▶ алкоголь ▶ куріння ▶ кава	7 (23,3%) 10 (33,3%) 6 (20%)	5 (16,6%) 10 (33,3%) 7 (23,3%)	7 (23,3%) 9 (30%) 7 (23,3%)
Супутня негастроентерологічна патологія, n (%)	14 (46,7%)	14 (46,7%)	15 (50%)
Виразеність біліарного болю за ВАШ, бали	4,5±0,8	4,6±0,9	4,5±0,8
Виразеність симптомів диспепсії за ВАШ, бали	5,2±0,8	5,6±0,9	5,5±0,8
Виразеність БС: ▶ помірна кількість (<½ об'єму ЖМ), n (%) ▶ значна кількість (>½ об'єму ЖМ), n (%)	8 (26,6%) 22 (73,3%)	8 (26,6%) 22 (73,3%)	9 (30%) 21 (70%)
Середній об'єм ЖМ (мл) до лікування: ▶ натще ▶ після жовчогінного сніданку	78,2±7,1 58,1±5,9	78,5±8,1 57,1±9,2	77,8±7,6 59,3±8,1
Середній % скорочення ЖМ після жовчогінного сніданку	23,4%	27,3%	23,8%

Таблиця 3. Ефективність лікування в різних групах хворих			
Критерії ефективності	1-ша група, n=30	2-га група, n=30	3-тя група, n=30
Клінічне поліпшення: ▶ хороший результат, n (%) ▶ задовільний результат, n (%) ▶ відсутність / недовік клінічного ефекту, n (%)	9 (30%) 12 (40%) 9 (30%)	10 (33,3%) 10 (33,3%) 10 (33,3%)	20 (66,6%)* 7 (23,3%)* 3 (10%)*
Виразеність біліарного болю за ВАШ, бали	2,1±0,8	2,0±0,7	1,8±0,8
Виразеність симптомів диспепсії за ВАШ, бали	3,0±0,8	2,6±0,9	2,5±0,8
Динаміка з боку БС: ▶ зникнення / зменшення на ½ від початкового об'єму і більше, n (%) ▶ зменшення на ½ від початкового об'єму, n (%) ▶ відсутність позитивної динаміки, n (%)	8 (26,6%) 13 (43,3%) 9 (30%)	7 (23,3%) 12 (40%) 11 (36,6%)	15 (50%)* 10 (33,3%)* 5 (16,7%)*
Середній об'єм ЖМ (мл) після курсу лікування: ▶ натще ▶ після жовчогінного сніданку	54,3±5,0 34,4±3,1	54,1±6,1 35,2±5,3	52,4±4,1 25,1±3,0*
Середній % скорочення ЖМ після жовчогінного сніданку (після курсового лікування)	36,6%	34,9%	52,1%*

Примітка: * відмінності достовірні між 3-ю групою та 1-ю і 2-ю групами (p<0,01).

синтезу в печінці, що супроводжується зниженням його секреції у жовчі. У зв'язку із цим клінічний ефект препаратів УДХК при БС насамперед зумовлений зниженням літогенності жовчі, отже, й збільшенням часу нуклеації, що зрештою запобігає утворенню мікролітів, а також сприяє розчиненню холестеринових каменів. Курс лікування препаратами, що містять УДХК, залежить від форми БС. Для елімінації БС у вигляді суспензії гіперехогенних частинок зазвичай достатньо 1-місячного курсу лікування. В разі інших його форм курс лікування триваліший, але зазвичай не перевищує 3 міс. Ефективність лікування препаратами УДХК до 3 міс (залежно від виду БС) становить 75-85%.

Одним з інноваційних комбінованих препаратів, що містять УДХК і застосовуються для лікування БС і попередження формування холестеринових конкрементів, є Холоплант®-Тау. Цей комбінований препарат містить 4 компоненти: екстракт листя артишоку (200 мг), УДХК (100 мг), екстракт кореня дягелю китайського (50 мг) і таурин (100 мг). Останній являє собою амінокислоту, яка зв'язується з УДХК та іншими вільними жовчними кислотами, підвищуючи їхню біологічну активність, холеретичні й антиоксидантні властивості. Таке поєднання компонентів Холоплант®-Тау зменшує

або усуває застій жовчі, зменшує БС, знижує імовірність утворення холестеринових конкрементів, зменшує / знімає спазм і запалення. Зазвичай застосовується по 1-2 капсули 3 р/день протягом ≥1 міс.

Мета дослідження – провести клінічне вивчення ефективності застосування Холоплант®-Тау за гіпомоторної ДЖМ, асоційованої з наявністю БС, порівняно з іншими комбінованими жовчогінними препаратами.

Матеріали та методи

Із цією метою обстежено 90 хворих (56 жінок, 34 чоловіків) із гіпомоторною ДЖМ і наявністю БС у ЖМ віком від 20 до 55 років (середній вік – 37±17 років), у яких за результатами додаткових лабораторних та інструментальних досліджень структурних змін із боку печінки, ЖМ і ЖВШ виявлено не було. Всі хворі були зіставними за віком і статтю. Діагноз гіпомоторної ДЖМ установлювали відповідно до Римських критеріїв IV. Усім хворим виконували загальноклінічні та біохімічні аналізи, зокрема дослідження печінкових проб і ліпідного спектра сироватки крові. Для виключення органічної патології усім хворим до лікування проводили верхню ендоскопію (ендоскопічна система Olympus Optera G-140, Японія)



Стрес-індуковані проблеми ШКТ і психофармакотерапія в гастроентерології

Протягом свого життя людина неодноразово потрапляє у стресові ситуації. У разі потенційної небезпеки організм мобілізує свої системи для боротьби з нею, проте при тривалій дії стресових чинників, наприклад в умовах воєнних дій, хронічний стрес може зумовити соматизоване навіювання з розвитком психосоматичних розладів, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Про актуальність стрес-індукованих розладів ШКТ й особливості менеджменту таких пацієнтів у своїй доповіді на науково-практичній конференції «Академія сімейного лікаря» розповів доктор медичних наук, професор Володимир Володимирович Чернявський (Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ).



В.В. Чернявський

За останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, не менш як 15% загальної популяції страждає на психосоматичні розлади з боку ШКТ, а в гастроентерологічних стаціонарах цей показник досягає 50%. Лікарі первинної ланки в 30-57% випадків мають справу з психосоматикою під час консультування пацієнтів із підозрою на захворювання травної системи. Особливо частота виявлення цього спектра патологій збільшилася після початку бойових дій у регіонах із великою часткою внутрішньо переміщених осіб (ВПО), що пов'язано з різкою й вираженою дією стресового чинника, зміною місця проживання та постійним нагадуванням про причини переселення.

Найчастіше психосоматичний генез мають функціональні патології ШКТ, наприклад:

- функціональна диспепсія (ФД);
- гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ);
- дисфункція жовчного міхура та сфінктера Одді;
- постхолецистектомічний синдром;
- синдром подразненого кишечника (СПК);
- функціональна діарея;
- функціональний закреп;
- функціональний метеоризм.

Досить часто одні й ті самі симптомокомплекси гастроентерологи та психіатри кодують під різними діагнозами, що пояснюється однаковою патофізіологією функціональних розладів ШКТ і соматоформних вегетативних дисфункцій (МКХ-10 F45.3) – спектра патологій, який найчастіше діагностується психіатрами як психологічна коморбідність. Однак будь-яка патологія, що міститься в переліку МКХ-10 F40-F48, може спричинити психосоматичні захворювання.

Вважається, що основною патогенетичною ланкою функціональних розладів ШКТ є дисфункція осі «кишечник – мозок» (рис.). Згідно із цією теорією внаслідок стресового чинника виникають зміни активності різних ділянок нервової системи (лімбічна система, гіпоталамус, кора головного мозку тощо), наслідками чого є надмірна чутливість вісцеральних рецепторів і порушення моторики ШКТ, що суб'єктивно проявляється дискомфортом відчуттями, характерними для того чи іншого виду психосоматичного розладу.

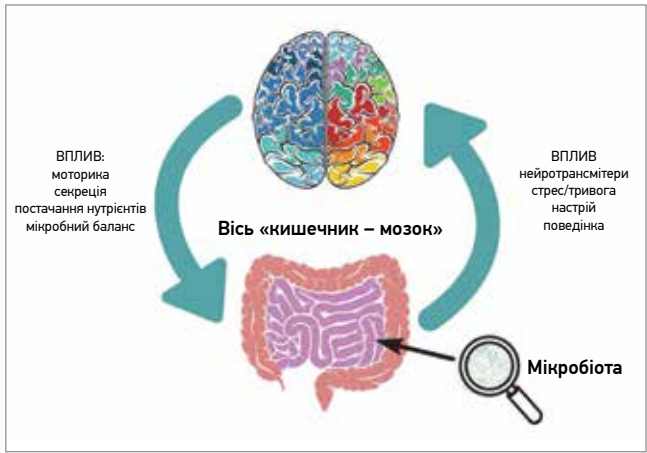


Рис. Схематичне зображення осі «кишечник – мозок»

Наприклад, за епігастрального больового синдрому спостерігається порушення здебільшого вісцеральної чутливості, а при постпрандіальному дистрес-синдромі провідну роль відіграє порушення координованої роботи езофагогастроуденальної зони, що виникає через дисфункцію рефлекторної діяльності з боку центральної нервової системи (ЦНС).

Водночас виявлено, що тривожність і депресія збільшують частоту та вираженість рефлюксів за ГЕРХ, а більшість механізмів рефрактерності захворювання до прийому інгібіторів протонної помпи (ІПП) пояснюється змінами з боку ЦНС.

Патогенез СПК також пов'язаний із диссинергією осі «кишечник – мозок». Зокрема, внаслідок зміни активності в зонах ЦНС, які аналізують чутливість і больові імпульси з ділянок ШКТ, через тривале та/або різке емоційне

Таблиця. Перелік кишково-мозкових нейромодуляторів залежно від їхньої групи та дії на ШКТ			
Група	Вплив на функцію ШКТ	Показання	Побічні дії
ТЦА (амітриптилін, іміпрамін)	Моторика: інгібіторний вплив. Чутливість: обмежені дані	Больовий і діарейний синдроми при СПК, функціональна диспепсія (ЕБС)	Сонливість, сухість у роті, закрепи, аритмія, збільшення маси тіла, статеві дисфункції
ІЗЗС (циталопрам, флуоксетин)	Моторика: посилення шлункової та кишкової пропульсивної моторики. Чутливість: відсутність значного впливу	Лікування супутньої тривоги, фобій	Збудження, діарея, безсоння, нічна пітливість, головний біль, зниження маси тіла, статеві дисфункції
ІЗЗСН (дулоксетин, венлафаксин)	Моторика: інгібіторний вплив. Чутливість: обмежені дані	Больовий синдром у пацієнтів із ФД	Нудота, збудження, запаморочення, порушення сну, слабкість, печінкова дисфункція
НСА (міртазапін, тразодон)	Моторика: обмежені дані. Чутливість: обмежені дані	Потенційно використовується для лікування раннього насичення, зниження маси тіла, хронічної нудоти та блювання	Сонливість, головні болі, сухість у роті, збільшення маси тіла
Азапірони (буспірон, тандоспірон)	Моторика: посилення скорочень стравоходу й акомодатції шлунка. Чутливість: відсутність впливу	Супутні тривожні стани, раннє насичення, перепоєнення та нудота	Сонливість, головні болі, запаморочення
ААД (сульпірид, кветіапін)	Моторика: недостатньо даних. Чутливість: недостатньо даних	Потенційно використовується для усунення больового синдрому, нудоти та диспепсії	Сонливість, запаморочення, збільшення маси тіла, діабет
Примітки: ТЦА – трициклічні антидепресанти; ІЗЗС – інгібітори зворотного захоплення серотоніну; ІЗЗСН – інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну; НСА – норадренергічні та серотонінергічні антидепресанти; ААД – атипичні антидепресанти.			

збудження з'являється дисбіоз у ділянці кишечника, що спричиняє підвищену проникність ентероцитів, дисмоторику кишки та розвиток хвороби. Крім того, внаслідок абнормального руху кишечника бактерії зумовлюють появу зон мікрозапалень через тривале перебування на певній ділянці слизової оболонки кишки, що не свідчить про наявність у пацієнта органічної патології, але може погіршити його симптоматику.

На окрему увагу заслуговує хвороба Крона, розвиток і перебіг якої часом асоціюють із психосоматичними чинниками. Проте на сьогодні вважається, що психологічні розлади є радше наслідком тяжкості й особливостей перебігу, ніж причиною хвороби Крона. Рівень психологічного дистресу достовірно корелює з тяжкістю захворювання, хоча досі залишається незрозумілим вплив стресу на загострення захворювання. Більшість пацієнтів вважає, що стрес має вплив на їхню хворобу, але достовірні дані щодо цього наразі відсутні.

Професор В.В. Чернявський підкреслив, що на перебіг патології в таких пацієнтів може впливати її існування в їхній свідомості. Зокрема, особлива дієта, усвідомлення складності вилікування та загальне зниження якості життя погіршують суб'єктивні симптоми хвороби, незважаючи на ознаки ремісії за об'єктивних методів дослідження.

Отже, будь-яке захворювання чи хронічний стрес здатні провокувати розвиток психопатології. Із часом на цьому ґрунті додаються функціональні захворювання, зокрема з боку ШКТ, що через їхню постійність і нав'язливість підсилює вираженість суб'єктивних симптомів пацієнта, в такий спосіб замикаючи хибне коло психосоматичного розладу. Розірвати хибне коло – головне завдання лікаря, що досягається завдяки поясненню пацієнту походження всіх його симптомів із боку ШКТ і призначенню ефективної нейромоделюції. Проте більшість сучасних рекомендацій щодо менеджменту функціональних розладів не надають вагомої ролі цьому методу терапії.

Наприклад, у чинних настановах із лікування ФД як першу лінію терапії рекомендовано застосовувати ерадикаційну антигелікобактерну терапію за наявності *Helicobacter pylori* та/або ІПП у разі відсутності збудника, знижуючи в такий спосіб агресивність шлункового вмісту. Прокінетики рекомендують як другу лінію лікування, вони призначені для нормалізації тону та моторики езофагогастроуденальної зони й кишечника. Водночас нейромодулятори та психотерапію призначають як третю лінію терапії.

У цих самих настановах зазначено, що така терапевтична стратегія надає виражену позитивну динаміку лише в 1 із 12 випадків, а ефект від терапії спостерігається через пів року, що не є оптимальним рішенням для пацієнта. Основні міжнародні клінічні рекомендації з менеджменту функціональних розладів ШКТ вказують на низький рівень доказовості й умовний клас рекомендацій призначення нейромодуляторів і психотерапії. Проте з практичного погляду вилікувати пацієнта із соматоформним розладом без цих методів практично неможливо.

Крім того, вплив цих препаратів на автономну нервову систему, що часто сприймають як побічні реакції, можна використовувати для покращення стану пацієнта. Наприклад, трициклічні антидепресанти (амітриптилін) оптимально підходять для пацієнтів із функціональною діареєю, а міртазапін краще використовувати за схильності пацієнта до втрати маси тіла. Докладніше показання та побічні дії основних кишково-мозкових модуляторів продемонстровано в таблиці.

Отже, ключовими моментами ведення функціональних хворих є:

- бесіда з пацієнтом та чітке розуміння ним генезу захворювання;
- роз'яснення кожного наявного симптому патології;
- переконання хворого у виліковності його хвороби;
- високий рівень довіри з боку пацієнта;
- проведення необхідних досліджень для виключення органічної патології;
- консультація психотерапевта (психіатра – за потреби);
- врахування особливостей психопатологічного стану пацієнта та його коморбідних патологій під час призначення оптимальної фармакотерапії;
- спостереження за хворим у динаміці.

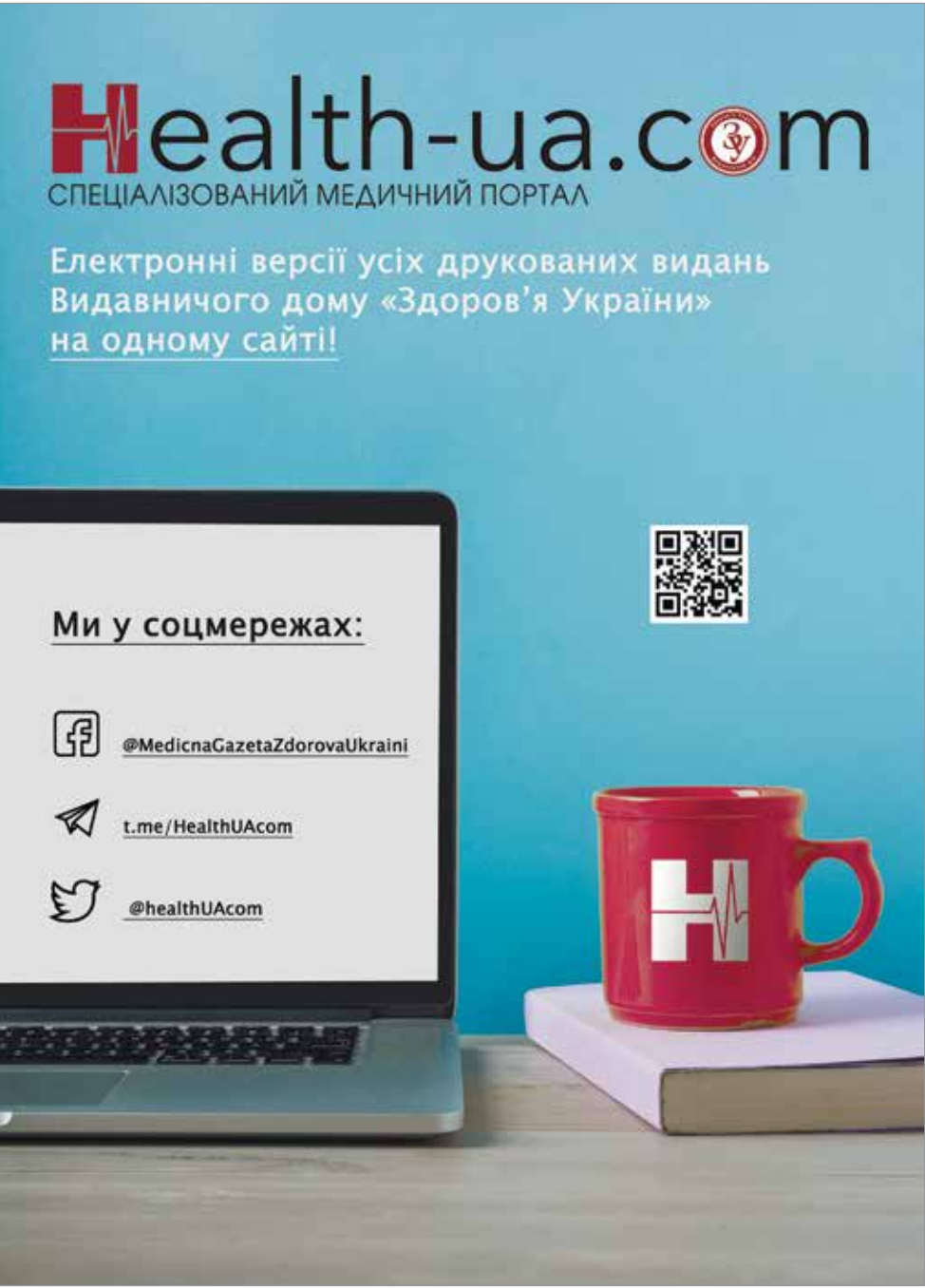
Крім рецептурних психотропних препаратів, у багатьох випадках доцільним є призначення безрецептурної нейромоделюції. На сьогодні її основа – раціональна та суттєва психотерапія, але як фармакотерапію використовують денні транквілізатори (крім гідазепаму через складність контролю дози пацієнтом), рослинні лікарські засоби (екстракти валеріани, меліси тощо), препарати магнію. Також позитивної нейромоделюції можна досягти зміною дієти, зокрема шляхом збільшення в раціоні частки продуктів, багатих на серотонін і триптофан (твердий сир, гречка, банани, шоколад тощо).

Про користь призначення безрецептурних нейромоделюляторів свідчить ще низка ефектів:

- краща прихильність пацієнта до лікування через застосування нехімічних (на його погляд) засобів;
- потенційний ефект може бути навіть стійкішим, аніж у разі застосування стандартних препаратів, через кращий комплаєнс із боку хворого;
- за скасування нейролептиків, анксиолітиків, антидепресантів призначення безрецептурних нейромоделюляторів дає змогу уникнути проявів психологічної залежності від цих препаратів.

Наприкінці свого виступу професор В.В. Чернявський підсумував: незважаючи на рекомендоване використання нейромоделюляторів як другої чи третьої лінії лікування функціональних розладів ШКТ, саме їх призначення найчастіше дає змогу повноцінно вилікувати пацієнта, а не лише позбавити його дискомфортних відчуттів. Саме тому як ніколи актуальним є впровадження нейромоделюції в практику лікаря з огляду на сучасну тенденцію до поширення психосоматичних розладів.

Підготував Євгеній Ботаневич



НОВИНИ МОЗ



МОЗ та Світовий банк проведуть навчання для бригад екстреної медичної допомоги

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України та Світовий банк у межах освітнього проєкту продовжують професійне навчання для медпрацівників бригад екстреної медичної допомоги. Майбутні інструктори навчально-тренувальних відділень центрів екстреної медичної допомоги та медицини катастроф навчатимуться особливостей роботи в умовах стресової ситуації. Подібне навчання також є ефективним способом підвищити рівень знань і підготовку наших фахівців до викликів воєнного часу.

«Професійні знання і практичні навички допоможуть медичним бригадам, які виїхали на виклик у стресових ситуаціях, правильно діяти. Особливо це надважливо зараз, в умовах повномасштабної війни. Рятуючи життя, медики мають також розуміти механізми стресового та посттравматичного стресового розладу. Вони мають вміти оперативно розпізнати й урахувати психологічний стан постраждалих, як цивільних, так і військових. Адже це необхідно для правильного визначення маршруту пацієнта з психічним розладом на догоспітальному етапі. Тому в межах курсу, який проводять фахівці Центру симуляційного навчання Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, окрема увага приділяється роботі медиків в агресивному та стресовому середовищі», – зазначила заступниця міністра охорони здоров'я Ірина Микичак.

Крім того, під час тренінгів медики вивчатимуть методи стресостійкості, а саме техніки управління стресом, психологічного розвантаження, які застосовуються для самодопомоги та для взаємодопомоги.

«Робота з важкими пацієнтами, особливо за умов погіршення їхнього стану або в разі летального випадку, потребує навичок психологічного розвантаження і відновлення навіть для стресостійких осіб. Тому медики мають запобігати накопиченню в них тривожності та негативних емоцій, щоб залишатись ефективними й продовжувати надавати якісну допомогу в разі невідкладних станів», – додала Ірина Микичак.

Професійне навчання для працівників центрів екстреної медичної допомоги (ЕМД) та медицини катастроф – це новий масштабний проєкт, який започаткувало МОЗ України за підтримки Світового банку. Проєктом буде охоплено близько 25 тис. фахівців із медицини невідкладних станів у всіх областях України.

Навчання медиків ЕМД є одним із кроків реалізації Національної програми психічного здоров'я та психосоціальної підтримки. Програма має на меті допомогти українцям, які постраждали внаслідок дій агресора, отримати повноцінний і ефективний доступ до психологічної допомоги та впоратися з наслідками війни.

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

ЗМІСТ

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Багатоцентрове рандомізоване відкрите порівняльне дослідження ефективності назального спрею Аква Маріс® Екстра Стронг як симптоматичної терапії за відкладеного призначення антибіотиків у лікуванні гострого риносинуситу в дітей 6-11 років

В.І. Попович, І.В. Кошель, Л.І. Пілецька та ін.....24-27

КАРДІОЛОГІЯ

Ефекти призначення моксонідину на сироваткові рівні нейропептиду Y в пацієнтів з артеріальною гіпертензією: проспективне спостережне дослідження

Е. Карлафті, Т. Діданжелос, Е. Беньюдакіс та ін.....36-37

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Цитиколін для підтримки пам'яті в людей старшого віку

М. Святкевич, П. Гриб29-30

Лікування депресивного розладу

А.Н. Young31

Стрес, когнітивні порушення та хронічна ішемія головного мозку: як розірвати хибне коло?

С.Г. Бурчинський32-33

ВІЙСЬКОВА МЕДИЦИНА

Застосування медичного виробу Аплікус (гідрогель метилкремніевої кислоти зі сполуками міді) в лікуванні хірургічної інфекції бойової травми

С.А. Сапа, М. Грабовець.....34

РЕВМАТОЛОГІЯ

Фебуксостат: роль та місце в лікуванні гіперурикемії у пацієнтів із подагрою40

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Характеристика лабораторних методів діагностики вовчакового антикоагулянту

О.О. Мельник38-39

О.Ю. Белоусова, д.м.н., завідувачка кафедри педіатрії та дитячої гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти

Пробіотик *Bacillus clausii*: своєрідності та перспективи застосування в клінічній практиці

Останніми роками отримано безліч переконливих доказів величезного потенціалу дії мікробіому на різні процеси функціонування організму людини. Фактично на наших з вами очах сталася значна трансформація. Якщо на початку ХХІ століття мікробіоту називали забутим органом (існувало навіть таке медичне кліше: кишкова мікробіота – це наш забутий орган), то 2022 року питання, так чи інакше пов'язані з кишковою мікробіотою, належать до числа п'яти найактуальніших медичних тем. І така цікавість до мікробіому є виправданою та зрозумілою. Вже доведено, що зміни в мікробіоті кишечника сприяють розвитку і прогресуванню таких неінфекційних захворювань, як астма, ожиріння, некротичний ентероколіт, діабет 1 типу, аутизм і багато інших тяжких алергічних й автоімунних захворювань. Таким чином, крім зовнішніх факторів, таких як спосіб життя, гігієна, фізична активність і застосування антибіотиків, вирішальну роль у розвитку низки серйозних патологій відіграє і мікробіом. Величезний внесок у наше розуміння значення мікробіому вніс проєкт Human Microbiome, який стартував у 2007 році та являв собою програму з вивчення ролі мікробіому в підтриманні здоров'я людини, яка була реалізована Національним інститутом охорони здоров'я США. Результати цього проєкту переконливо продемонстрували доцільність включення пробіотичних мікроорганізмів у комплексне лікування соматичної патології. Одним із найвивченіших пробіотиків, котрий має підтверджену пробіотичну активність, високу ефективність і безпеку, є *Bacillus clausii*.

На сьогодні відомо, що нормальна мікрофлора кишечника людини складається з трильйонів мікроорганізмів, включаючи 180-200 найпоширеніших і близько 1000 рідкісних штамів. Число клітин бактерій на порядок перевищує кількість клітин людини, а число генів у метабеномі становить приблизно 106, тобто на два порядки більше, ніж генів людини. Однією з найбільш вивчених пробіотичних бактерій є *Bacillus clausii*.

Bacillus – рід непатогенних спороутворювальних бактерій, які зустрічаються в повітрі, воді, ґрунті, а також є постійним членом мікробіоценозу кишечника тварин і людини. У несприятливих умовах навколишнього середовища спороутворювальні бактерії проходять складний процес розвитку, впродовж якого бактеріальна клітина диференціюється у спору, здатну не обмежено довго виживати за відсутності води й нутрієнтів, за екстремальних значень температури і рН, під ультрафіолетовим випромінюванням чи під дією шкідливих хімікатів. Після відновлення сприятливих умов середовища спори проростають у вегетативні клітини, здатні рости та розмножуватися. Спори *Bacillus* є метаболічно неактивними і можуть переносити жовчні солі, виживати в кислому середовищі шлунка; водночас вони є стабільнішими за вегетативні бактерії під час обробки та зберігання у вигляді пробіотичних лікарських препаратів або дієтичних добавок.

На сьогодні було ізолювано вже декілька штамів *B. clausii*. За допомогою найсучасніших молекулярно-генетичних методів дослідження, а саме методів геномного секвенування, було встановлено, що штам О/С, N/R, SIN та Т є тісно пов'язаними зі штамом B106, який, своєю чергою, є подібним до штаму UBBC-07.

Фізіологічні властивості *Bacillus clausii*

Безперечно, що організація будь-якого мікробіологічного синтезу практично важливих речовин починається з вивчення фізіології штаму. Стосовно *B. clausii* у численних дослідженнях були продемонстровані корисні фізіологічні властивості її штамів, наприклад, стійкість до жовчних солей і кислоти шлунка; покращення бар'єрної функції кишечника; широкий спектр резистентності до антибіотиків, яка не може генетично передаватися іншим видам бактерій; синтез вітамінів тощо (рис.).

Стійкість до агресивних середовищ травного тракту

Зрозуміло, що для того щоб повною мірою виявити свої корисні ефекти, пробіотики повинні виживати в агресивних середовищах шлунково-кишкового тракту, мати здатність розмножуватися й колонізувати кишечник. У нещодавньому дослідженні вивчали здатність різних пробіотиків переносити середовище шлунка і тонкої кишки. Було встановлено, що штам *B. clausii* здатні вижити в симульованій шлунковій рідині принаймні 120 хв, натомість життєздатність більшості інших

пробіотиків знижувалася після 30 хв. Крім того, штам *B. clausii* були єдиними, котрі показали здатність вижити й розмножуватися після 240 хв експозиції симульованого середовища тонкої кишки.

Синтез вітамінів

Здатність синтезувати різні вітаміни, наприклад, вітаміни групи В, і тим самим, до речі, сприяти корекції порушень, викликаних застосуванням антибіотиків, є невід'ємною складовою умов, які ми висуваємо до пробіотичних штамів. Крім того, на жаль, людина, як і тварини, не здатна продукувати рибофлавін (вітамін В₂), необхідний для належного функціонування та росту клітин. Бактерії, котрі виробляють і секретиють рибофлавін, більш перспективні для використання як пробіотики, оскільки можуть компенсувати дефіцит цього вітаміну. Встановлено, що вегетативні клітини *B. clausii* продукують достатню кількість рибофлавіну для підтримання власного росту в рибофлавін-дефіцитному середовищі, а також секретують високі рівні рибофлавіну, що дозволяє рости іншим корисним бактеріям.

Стійкість до антибіотиків

Після багатьох років і навіть десятиріч використання пробіотичних штамів з'ясувалося, що значна частина пробіотиків є чутливою до більшості антибіотиків. Дані сучасної літератури свідчать про те, що переважна більшість лактобацил,

ентерококів, біфідобактерій не є резистентною до таких широко застосовуваних антибіотиків, як амоксицилін, доксициклін, фторхінолони і цефалоспорины. Це є суттєвим недоліком бактеріальних препаратів, що значно обмежує їх використання, адже їх поєднання з антибіотикотерапією або застосування безпосередньо після неї неминує супроводжуватися інактивацією штамів таких пробіотиків. Тому стійкість до антибіотиків у поєднанні з доведеною нездатністю передавати цю стійкість іншим бактеріям є важливою рисою безпечного пробіотика. Це дозволяє використовувати пробіотик одночасно з лікуванням антибіотиками в ситуації, коли кишечник зазвичай позбавляється своєї природної мікрофлори та потребує повторного заселення корисними бактеріями. Вегетативні клітини *B. clausii* є стійкими до широко застосовуваних антибіотиків, зокрема до пеніцилінів, цефалоспоринов, макролідів, кліндаміцину, лінкоміцину, хлорамфеніколу, метронідазолу тощо.

Водночас повногеномний аналіз штаму *B. clausii* показав, що гени резистентності до антибіотиків знаходяться в хромосомній ДНК, тож це унеможливає її передачу іншим видам мікроорганізмів, що також є суттєвою перевагою даного штаму.

Доклінічні дослідження

Доклінічне вивчення окремих штамів, які в майбутньому будуть використовуватися як медичні препарати, безперечно, є невід'ємною частиною процесу створення лікарського засобу.

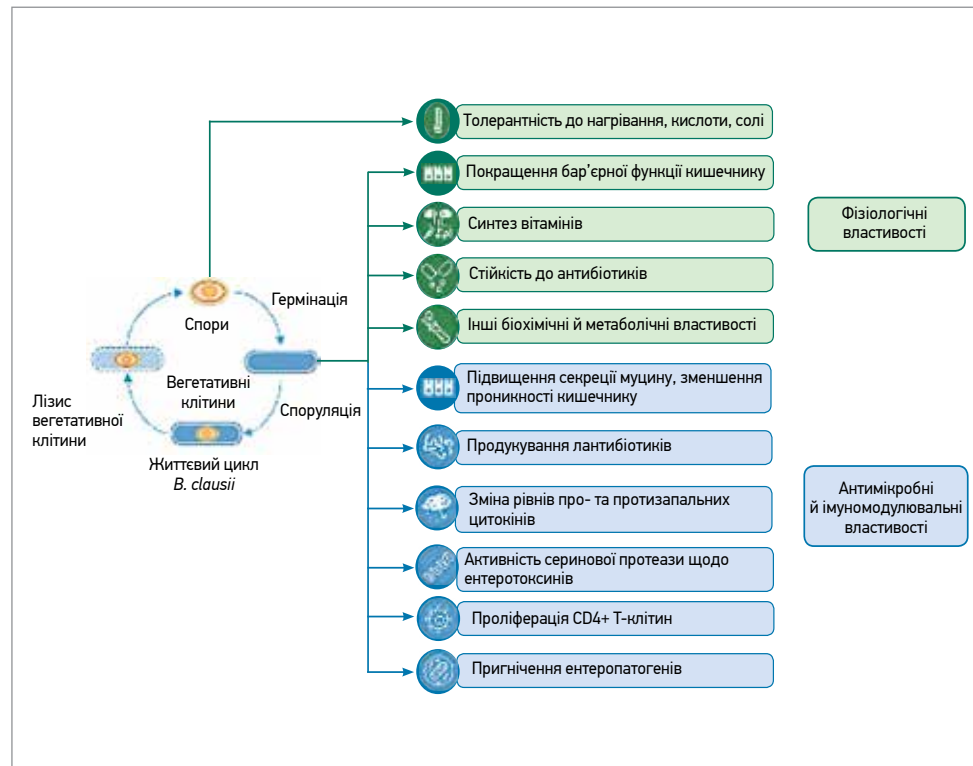


Рис. Фізіологічні, протимікробні й імуномодулювальні властивості *Bacillus clausii* (адаптовано за Ghelardi E. і співавт., 2022)



О.Ю. Белоусова

Встановлені за результатами доклінічного вивчення характеристики специфічної фармакологічної активності та нешкідливості під час застосування і щодо його ймовірних віддалених наслідків є принциповими факторами, які визначають можливість промислового випуску лікарського засобу та доцільність його медичного використання. Такі дослідження проводилися і при вивченні *B. clausii*. З'ясувалося, що в геномі *B. clausii* присутня низка пробіотичних генів, які відповідають за стійкість до кислого середовища й жовчних солей, продукування фібронектин-зв'язувальних білків, ендолази, бактеріоцинів і вітамінів, а також за стійкість до антибіотиків. Штам UBBC-07 має виражені антимікробні властивості завдяки виробленню речовин, які вбивають або попереджують ріст інших мікроорганізмів. Продукування глікозилглідралази (ферменту, котрий розщеплює глікопротеїни і є важливим компонентом лізоциму) також допомагає *B. clausii* стримувати ріст потенційно патогенних бактерій.

Вплив на імунну функцію кишечника

Напевно, однією з найголовніших переваг використання бактерії *B. clausii* є її імуномодулюючий вплив на організм людини: *B. clausii* модулюють функціонування механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту; в дослідженнях *in vitro* були виявлені властивості *B. clausii*, які допомагають підтримувати бар'єрну функцію кишечника. На моделі ротавірусної інфекції з використанням людських ентероцитів було встановлено, що вегетативні клітини *B. clausii* індукують синтез муцину й антимікробних пептидів дефензину-2 і кателіцидину; підтримують нормальну проліферацію ентероцитів, захищають їх від некрозу й апоптозу; пригнічують продукування кисневих радикалів ротавірусом та інгібують вивільнення прозапальних цитокінів. Ці механізми дії пояснюють клінічну ефективність *B. clausii* при гострому вірусному гастроентериті в дітей.

В іншому дослідженні на моделі травного тракту синбіотичний препарат, який містив спори *B. clausii*, підвищував вироблення бутирату мікробіомом, а також збільшував різноманіття мікробіоти, особливо рівні *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp.* та *Lactobacillus spp.*; це свідчить про здатність *B. clausii* сприяти відновленню кишкового гомеостазу.

За експериментальної уремії (високих рівнів сечової кислоти в крові, що характерно для хронічної хвороби нирок) призначення спор *B. clausii* UBBC-07 зменшувало сироваткові рівні сечовини, креатиніну та маловного діальдегіду, імовірно, завдяки антиоксидантним ефектам.

Вегетативні клітини деяких штамів *B. clausii*, зокрема UBBC-07, можуть продукувати лантибіотик клаузин, який має антимікробну активність проти грампозитивних бактерій і зменшує цитотоксичні ефекти *Clostridioides difficile*.

Імуномодулюючі ефекти

Антимікробна активність пробіотиків чинить безпосередній вплив на інші кишкові мікроорганізми; натомість імуномодулююча дія пробіотиків відновлює баланс імунної системи з довготривалими корисними ефектами для здоров'я макроорганізму. Штамом *B. clausii* при таманні потужні імуномодулюючі механізми на гуморальному й клітинному рівнях. Під час розробки показань для клінічного застосування *Bacillus* повинні враховуватися унікальні імуномодулюючі властивості кожного штаму пробіотичної бактерії.

На моделі гастроентериту вегетативні клітини *B. clausii* індукували контрольовану запальну відповідь шляхом підвищення синтезу прозапальних цитокінів на ранній стадії інфекції та протизапальних цитокінів на більш



«За лаштунками» дослідження COVARI: які перспективи використання ELOM-080 (Респеро Миртол / Респеро Миртол форте) у терапії COVID-19?

10 вересня у м. Гамбург (Німеччина) відбувся міжнародний симпозиум «Покращення мукоциліарного кліренсу: уроки від інфекцій верхніх дихальних шляхів до COVID-19». Захід організувала німецька фармацевтична компанія G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG з нагоди святкування 50-річного ювілею діяльності у сфері розробки інновацій для лікування респіраторної патології. У рамках наукових дискусій експерти обговорили ефекти й доказову базу ELOM-080 (у Європі відомий під торговою назвою GeloMyrtoI, в Україні – Респеро Миртол / Респеро Миртол форте) – флагманського препарату в портфелі компанії. Його появі на ринку передували понад 150 практичних спостережень і 31 клінічне дослідження.

Респеро Миртол є дистилатом суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта й лимона (66:32:1:1), має секретомоторну, секретолітичну дію; розріджує та прискорює виведення мокротиння, активуючи мукоциліарний кліренс (МЦК); у високих дозах демонструє протиінфекційний, імуномодулювальний, спазмолітичний і судинорозширювальний ефекти. Цей препарат з успіхом застосовують у лікуванні інфекцій дихальних шляхів, зокрема гострого риносинуситу, гострого й хронічного бронхіту. В Україні Респеро Миртол / Респеро Миртол форте представляє компанія Berlin-Chemie.

За останні роки накопичена переконлива доказова база доцільності додавання засобу до комплексного лікування COVID-19 різного ступеня тяжкості; активно проводяться експериментальні дослідження, клінічні спостереження.



Один із провідних науковців, які досліджують зазначену тематику, – **Michael Dreher, професор, доктор медицини, керівник V клінічного відділення пульмонології та інтенсивної терапії**

Університетської клініки Рейнсько-Вестфальського технічного університету (м. Аахен, Німеччина). У рамках симпозиуму він презентував результати плацебо-контрольованого дослідження COVARI (A clinical trial for assess the efficacy and safety of ELOM-080 in COVID-19 positive in patients with acute respiratory insufficiency – ARI), висновки якого було опубліковано цього року в червні. Дослідження фокусувалося на вивченні ефективності та безпеки ELOM-080 як допоміжної терапії у лікуванні хворих на COVID-19 із гострим респіраторним ураженням.

– «Першими ластівками» поширення COVID-19 у Німеччині вважають поодинокі випадки захворювання в Мюнхені, а перше масове ураження відбулося під час карнавалу в м. Хайнсберг 25 лютого 2020 року, ще до офіційного початку пандемії.

На святі були присутні два носії вірусу, за кілька днів випадки захворювання зафіксували в Аахені, розташованому за 50 км (рис. 1). Наша університетська клініка стала першою в Німеччині, куди госпіталізували

хворих на COVID-19: як у стаціонар, так й у відділення реанімації / інтенсивної терапії (ВРІТ).

Регіон Хайнсберг, котрий межує з Нідерландами, вважають епіцентром пандемії в країні, найбільш постраждалим унаслідок COVID-19. Його також називали у пресі «німецьким Уханем».

У науковій статті ми описали порівняльні характеристики 50 пацієнтів із COVID-19 та гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) або без нього, госпіталізованих в Університетську клініку м. Аахен.

24 інтубовані пацієнти з ГРДС різного ступеня тяжкості перебували на лікуванні у ВРІТ, 26 хворих, здатних дихати спонтанно, але з потребою в кисні лікувалися поза ВРІТ. Середній вік госпіталізованих дорівнював 65 років (медіана – 58-76 років). Середній час від появи симптомів до госпіталізації становив 4 дні. Порівняно з хворими без ГРДС у пацієнтів із ГРДС в анамнезі частіше зустрічалися респіраторні захворювання (58 vs 42%), надмірна маса тіла / ожиріння (83 vs 42%). Відмінності у вірусному навантаженні не зафіксовані, однак у групі з ГРДС виявлялося підвищення рівня маркерів запалення. На основі спостереження ми зробили висновок, що у хворих на COVID-19 без ГРДС можуть виникати потреба в тривалішій госпіталізації через постійно підвищений рівень запалення та залежність від кисню.

Такі пацієнти першої хвили COVID-19 перебували в стаціонарі протягом 12 днів, із них у середньому 8 днів – із кисневою підтримкою, близько 7 днів спостерігалася лихоманка. Через 3 міс після завершення лікування в стаціонарі пацієнтам призначали візит в амбулаторних умовах для огляду. Жодних патологій із боку емності легень, кардіоваскулярної системи не виявляли, проте в третини обстежених зберігалися кашель і задишка, майже в половини – постійна втома та виснаженість (Daher A. et al., 2020).

Хоча на момент початку пандемії лєвова частка професійних дискусій стосувалася необхідності збільшення кількості ліжок-місць у ВРІТ, симптоматика пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар (тяжка, із суттєвим ризиком морбідності,

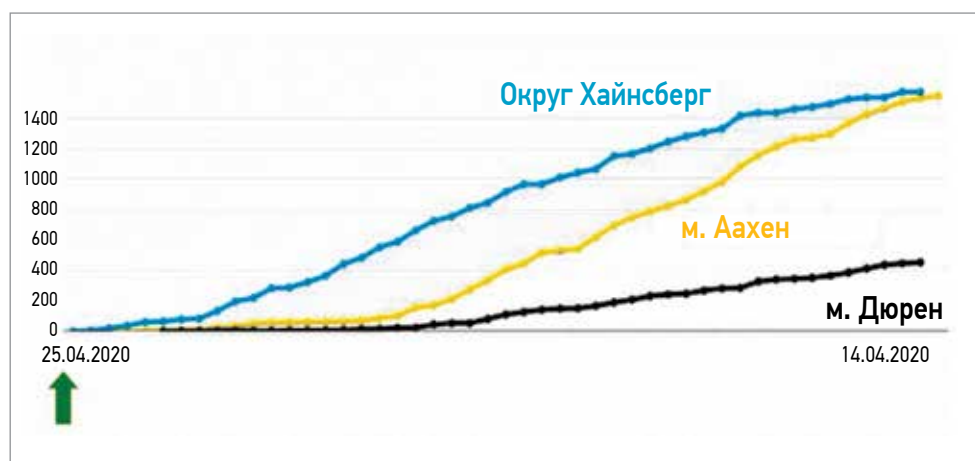


Рис. 1. Локальна ситуація в округах Аахен/Хайнсберг у лютому – квітні 2020 року

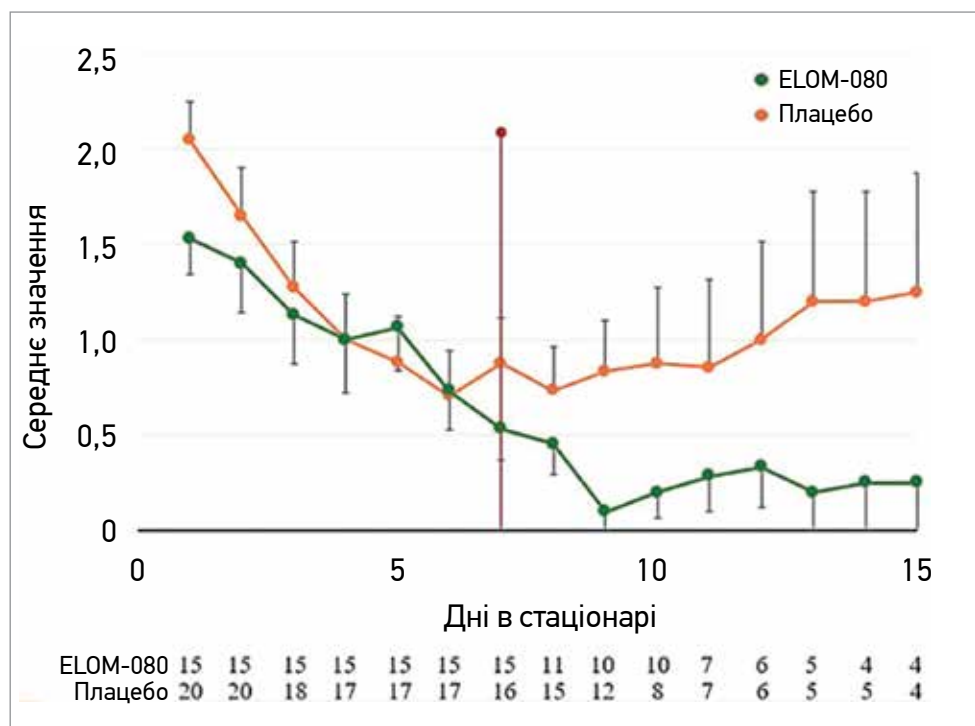


Рис. 2. Вираженість задишки в пацієнтів під час перебування в стаціонарі

Примітки: червона лінія – перший тиждень після рандомізації, цифри під графіком – кількість пацієнтів у кожен день спостереження.

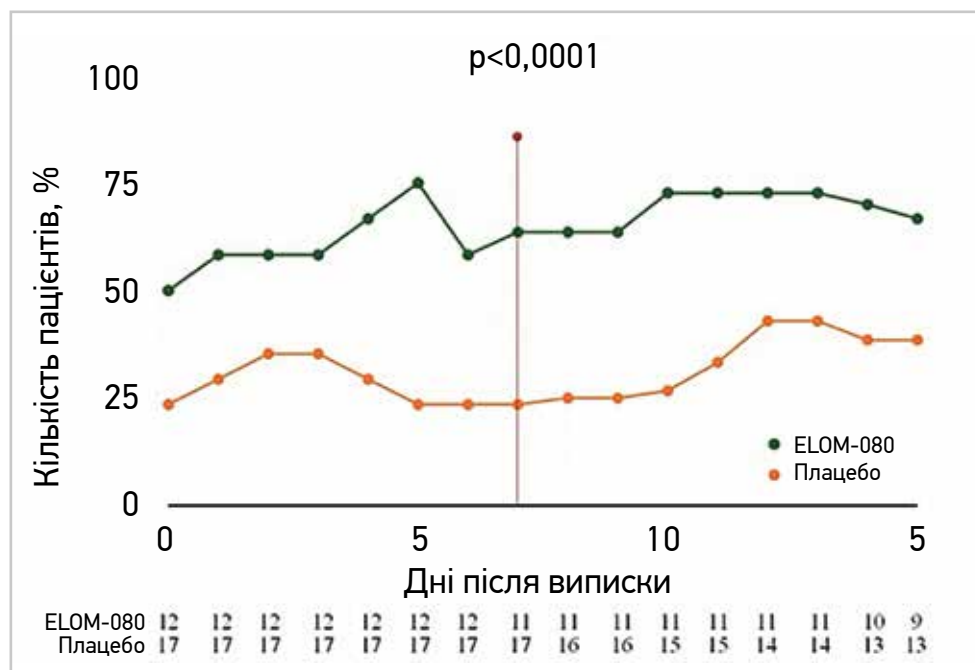


Рис. 3. Частка пацієнтів без задишки при підйомі сходами в домашніх умовах (після виписки зі стаціонару) у групах прийому ELOM-080 та плацебо

Примітки: червона лінія – перший тиждень після рандомізації, цифри під графіком – кількість пацієнтів у кожен день спостереження.

але не критична), та постковідні порушення наштовхнули нас на думку про доцільність клінічного дослідження у цій сфері задля пошуку відповідей на запитання, як можна оптимізувати терапію зазначеної когорти хворих, які меди-

менти застосувати з метою підтримувального лікування тощо.

Підґрунтям для початку спостереження COVARI стали також факт порушення

МЦК, що провокує появу задишки, в пацієнтів із COVID-19 та здатність ELOM-080 впливати на цю патогенетичну ланку, а саме посилювати МЦК. ELOM-080 і до пандемії використовувався для нормалізації МЦК, реалізації протизапального й антибактеріального ефектів у разі респіраторних інфекцій. Тому дослідницька група під моїм керівництвом прийняла рішення оцінити ефективність доповнення стандартної терапії пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих у стаціонар і залежних від кисню, препаратом ELOM-080.

Учасників спостереження розподілили на групу прийому ELOM-080 у добовій дозі 2400 мг (по 2 капсули 300 мг 4 р/день) курсом 14 днів і групу плацебо. Дослідження тривало 29 днів. Початково планувалося до кожної групи включити 75 осіб, однак через спад рівня захворюваності влітку 2021 року доцільність такого кроку стала сумнівною, тож довелося відмовитися від подальшого включення пацієнтів у спостереження. Загалом рандомізували 47 хворих, з них 35 осіб долучилися протоколу. Дослідження здійснювали 11 наукових центрів Німеччини (університетів і клінік).

Критеріями включення були вік понад 18 років, лабораторно підтверджений випадок COVID-19, госпіталізація в медичний заклад, киснева підтримка під час перебування в стаціонарі. Дизайн передбачав досить об'ємний перелік критеріїв виключення, серед яких – перебування у ВРІТ.

Первинною кінцевою точкою вважали суму щоденної оцінки клінічного статусу пацієнтів від 1 (смерть) до 7 (виписаний зі стаціонару) – SOSS-14. Вторинними кінцевими точками були зміни респіраторного статусу під час госпіталізації (кількість днів із гіпоксією та використанням додаткового кисню, вираженість типових симптомів COVID-19 – задишки / утрудненого дихання, кашлю, болю в горлі, втоми) і в домашніх умовах (задишка під час ходьби, підйому сходами чи розмови). Безпеку та переносимість оцінювали за частотою виникнення побічних ефектів, зміною життєво важливих функцій і лабораторних показників.

У рамках спостереження здійснили аналіз отриманих даних учасників, які долучилися протоколу PPS: 15 осіб із групи ELOM-080 та 20 – із групи плацебо. Середній вік пацієнтів групи ELOM-080 був більшим (72 vs 54 роки), вони мали вищий ризик кардіоваскулярної патології; при цьому в групі плацебо вагоміша частина хворих застосовувала специфічні засоби для лікування COVID-19.

У ході дослідження COVARI не вдалося досягти первинної кінцевої точки, що ми пов'язуємо з меншою, ніж початково планували, когортою обстежених.

Лікування ELOM-080 не забезпечувало суттєвого впливу на загальне самопочуття пацієнтів порівняно з плацебо ($p=0,49$), проте супроводжувалося певними перевагами: у хворих, які застосовували ELOM-080, вираженість задишки на другому тижні госпіталізації була меншою ($p=0,0035$; рис. 2), як і потреба в кисневій підтримці ($p=0,0229$); у них рідше з'являлася задишка при підйомі сходами в домашніх умовах ($p<0,0001$; рис. 3).

Отже, дослідження COVARI довелося припинити достроково через складнощі з набором пацієнтів. Первинної кінцевої точки досягти не вдалося, а вторинні кінцеві точки свідчать про переваги на користь застосування ELOM-080. Слід зауважити, що отримані дані з огляду на обмежену популяцію учасників варто

інтерпретувати з обережністю, проте переваги ELOM-080 стосовно віддалених наслідків – зменшення частоти задишки та потреби в кисні – є незаперечними, а його здатність посилювати МЦК сприяла мінімізації проявів постковідного синдрому.

Серед найближчих перспектив – ініціація дослідження ASCOVI (рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого в паралельних групах) щодо оцінки ефективності та безпеки PB432 у пацієнтів із гострим симптоматичним COVID-19, які лікуються амбулаторно. Очікується, що заплановане дослідження внесе ясність у питання, які додаткові лікарські засоби призначати цій категорії хворих для полегшення їхнього стану та покращення віддалених наслідків.

ELOM-080 (Респеро Миртол / Респеро Миртол форте) – потужний посилювач МЦК (Furst R. et al., 2019; Lai Y. et al., 2014). Він підтримує диференціювання циліндричного епітелію *in vitro*, сприяє відновленню порушеного МЦК після вірусної інфекції. Завдяки протизапальним властивостям застосування ELOM-080 забезпечує користь на ранній стадії запалення, спричиненого COVID-19. Під час подіумної дискусії у рамках симпозиуму прозвучала слушна думка, що призначення ELOM-080 є раціональним підходом на всіх стадіях перебігу COVID-19: і після отримання лабораторного підтвердження інфікування до появи виражених симптомів, і на стадії активного перебігу, й у разі довготривалого COVID-19 (Long COVID), і на фоні постковідного синдрому. За сподіваннями експертів, заплановані клінічні дослідження заповнять наявні прогалини щодо оптимальної дози ELOM-080 та потенціалу лікарських взаємодій.

У рамках симпозиуму, крім терапії COVID-19, було висвітлено багатогранні терапевтичні ефекти фітозасобу в лікуванні гострого риносинуситу, бронхіту; особливості фармакокінетики препарату; його вплив на МЦК. Найцікавіші факти та наукові відкриття стануть темами подальших публікацій на шпальтах «ЗУ».

Підготувала **Олександра Марченко**

3



Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

дистилат суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона



ПРИ ГОСТРОМУ СИНУСІТІ ЗНАЧНЕ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ ТА ЗМЕНШЕННЯ ПОТРЕБИ В АНТИБІОТИКАХ VS PLACEBO²

1 капсула

2 показання
(бронхіт та синусит)^{1*}



Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що містять ефірні олії евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртол:** 1 капсула містить 120 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртол форте:** 1 капсула містить 300 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Показання:** 1. Остаточна терапія гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусит). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, запальні захворювання шлунка, кишечника та жовчовивідних шляхів, тяжкі порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози. Капсули Респеро Миртол** рекомендовано приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прокип'яченої води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років рекомендовано приймати по 2 капсули 4-5 разів на добу при клінічній картині гострого запалення. При хронічному процесі приймати по 2 капсули 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 2 капсули Респеро Миртол ввечері, перед сном. Дітям віком від 3 до 10 років (даний препарат призначений дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу): при клінічній картині гострого запалення дітям рекомендовано приймати по 1 капсулі 4-5 разів на добу. 3-місячне створення умов для поліпшення стану останню дозу потрібно приймати перед сном, при хронічному процесі приймати по 1 капсулі 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол ввечері, перед сном. Препарат застосовувати після їди. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до компонентів препарату, запальні захворювання шлунка, кишечника та жовчовивідних шляхів, тяжкі порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози. Капсули Респеро Миртол форте** рекомендовано приймати за

30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прокип'яченої води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу. 3-місячне створення умов для поліпшення стану останню дозу потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Таке ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол форте ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (даний препарат призначений дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу): при клінічній картині гострого запалення дітям рекомендовано приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Препарат застосовувати у період прояву симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати більшість з боку шлунково-кишкового тракту. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Іноді, з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідженні було включено 331 пацієнта з діагнозом гострого і хронічного синуситу, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 – до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 109/94 пацієнтів в групі застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів в групі застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг щодня або 300 мг ефірних олій щодня або плацебо щодня протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусит). UA-RES-01-2021-V1 – Visual. Затверджено 04/01/2021

1. Інструкція для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол форте) № 1957 від 25.08.2020. 2. Federgriff P. Willkomm R. Zimmermann T. Wirkung von Myrtol® standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis-Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol® in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. *Laryngopharyngologie*. 1997;76(1):23–27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багаторівневого дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату 300 мг 4р/добу порівняно з плацебо на підставі оцінки симптомів до та після лікування, потреби в застосуванні антибактеріальних засобів та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів; для включення в дослідження необхідно було отримати 10 з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідженні було включено 331 пацієнта з діагнозом гострого і хронічного синуситу, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 – до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 109/94 пацієнтів в групі застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів в групі застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг щодня або 300 мг ефірних олій щодня або плацебо щодня протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусит). UA-RES-01-2021-V1 – Visual. Затверджено 04/01/2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Молнупіравір

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

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



ДОПОМОЖІТЬ
ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ
ПОДОЛАТИ
COVID-19



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

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

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



Екстрене застосування молнупіравіру покращує результати лікування пацієнтів із COVID-19 у рутинній практиці: результати ретроспективного когортного дослідження

Під час пандемії COVID-19 різні препарати були перепрофільовані або розроблені для лікування пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2. У грудні 2021 року два пероральні противірусні препарати – молнупіравір і підсилений ритонавіром нірматрелвір – отримали від Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) дозвіл на екстрене застосування (Emergency Use Authorization – EUA) для лікування негоспіталізованих пацієнтів із легким і помірно тяжким перебігом COVID-19, які мають ризик прогресування до тяжкого захворювання. Таке рішення було прийнято, щоб знизити навантаження на системи охорони здоров'я шляхом зменшення потреби в госпіталізації та смертності пацієнтів групи ризику [1, 2].

Нещодавно в ретроспективному когортному дослідженні, проведеному на базі лікарень Гонконгу, були отримані перші докази ефективності молнупіравіру та нірматрелвіру/ритонавіру в умовах рутинної практики. Дослідження Wong і співавт. мало на меті оцінити клінічні та вірусологічні наслідки, пов'язані із застосуванням молнупіравіру або нірматрелвіру/ритонавіру в госпіталізованих пацієнтів із легкою та помірно тяжкою формою COVID-19 під час хвилі пандемії, на якій домінував субваріант омікрон BA.2 [3].

Методи

Автори проаналізували дані загальнотериторіальної ретроспективної когорти пацієнтів у Гонконзі, які були госпіталізовані з підтвердженим діагнозом інфекції SARS-CoV-2. Хоча зазначені противірусні засоби наразі дозволені для застосування лише в негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19, це дослідження зосередилося на вивченні їхньої ефективності в госпіталізованих хворих на COVID-19, які не потребували кисневої терапії при надходженні. Це пов'язано з організаційними особливостями надання медичної допомоги в Китаї, де кожна особа з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 або з підозрою на таку інфекцію з міркувань епідеміологічної безпеки підлягає госпіталізації в ізоляційний стаціонар незалежно від тяжкості перебігу захворювання. Дані були отримані з госпітального управління, департаменту охорони здоров'я та реєстру смертності Гонконгу. Когорта складалася з пацієнтів із позитивними результатами полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (РЧ-ПЛР) або швидкого тесту на антиген на інфекцію SARS-CoV-2, які були поміщені в палати-ізолятори місцевих державних лікарень у період із 26 лютого по 26 квітня 2022 року. Пацієнтів включали в дослідження, якщо вони надходили до лікарні протягом 3 днів до або після підтвердження діагнозу COVID-19. Не включали тих пацієнтів, які були госпіталізовані пізніше ніж через 5 днів після появи симптомів, віком до 18 років, мали анамнез перорального противірусного лікування до госпіталізації, потребували кисневої підтримки, мали протипоказання до застосування нірматрелвіру/ритонавіру, ниркову або тяжку печінкову недостатність.

Пацієнти з COVID-19 без кисневої терапії, які отримували раннє лікування молнупіравіром або нірматрелвіром/ритонавіром у державних лікарнях протягом періоду спостереження, були визначені як такі, що підлягали лікуванню. Їхні дані порівнювали з відповідними даними учасників контрольних груп, до яких підбирали пацієнтів зі схожими характеристиками за відповідністю балів схильності у співвідношенні 1:1.

Первинним результатом була смерть від усіх причин. Також аналізували такі вторинні результати:

- комбіновану кінцеву точку прогресування захворювання (яка включала смерть від усіх причин, початок інвазивної механічної вентиляції легень, госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) або виникнення потреби в кисневій терапії);
- кожен із вищезазначених компонентів кінцевої точки прогресування захворювання;
- час досягнення низького вірусного навантаження (порогове значення циклу РЧ-ПЛР ≥ 30).

Для кожного результату були розраховані показники частоти та відношення ризиків (ВР) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) за допомогою регресійних моделей Кокса.

Результати

Було ідентифіковано 40 776 пацієнтів, госпіталізованих з інфекцією SARS-CoV-2 протягом періоду дослідження, із середнім періодом спостереження 41,3 дня (загалом 925 713 пацієнто-днів). Після виключення невідповідних пацієнтів і зіставлення балів схильності включили 1856 отримувачів молнупіравіру та 1856 відповідних пацієнтів контрольної групи, а також 890 отримувачів нірматрелвіру/ритонавіру та 890 відповідних контрольних осіб.

Середній час від появи симптомів до початку прийому пероральних противірусних препаратів становив 1 день (міжквартильний діапазон – від 1 до 3 днів). Загалом 1795 (96,7%) отримувачів молнупіравіру приймали по 800 мг молнупіравіру двічі на день протягом 5 днів; 880 (98,9%) отримувачів нірматрелвіру/ритонавіру завершили 5-денний режим прийому 300 мг нірматрелвіру і 100 мг ритонавіру двічі на день.

Нижчий ризик смерті від усіх причин спостерігався в тих, хто отримував молнупіравір: 19,98 події на 10 000 пацієнто-днів (95% ДІ 16,91–23,45) порівняно з 38,07 події на 10 000 пацієнто-днів у контрольній групі (ВР 0,48; 95% ДІ 0,40–0,59; $p < 0,0001$). Нижчий ризик смерті від усіх причин спостерігався і в учасників групи нірматрелвіру/ритонавіру: 10,28 події на 10 000 пацієнто-днів порівняно з контрольною групою (26,47 події на 10 000 днів; ВР 0,34; 95% ДІ 0,23–0,50; $p < 0,0001$). Крім того, пацієнти, які отримували пероральні противірусні препарати, також мали нижчий ризик комбінованого результату прогресування захворювання: для когорти молнупіравіру ВР 0,60 (95% ДІ 0,52–0,69; $p < 0,0001$), для когорти нірматрелвіру/ритонавіру ВР 0,57 (95% ДІ 0,45–0,72; $p < 0,0001$) порівняно з контролем.

Пероральні противірусні препарати зменшували потребу в кисневій терапії: в когорті молнупіравіру ВР 0,69 (0,57–0,83; $p = 0,0001$), у когорті нірматрелвіру/ритонавіру ВР 0,73 (0,54–0,97; $p = 0,032$) порівняно з контролем. Час досягнення низького вірусного навантаження був значно коротшим серед отримувачів пероральних противірусних препаратів, ніж у відповідних контрольних групах: у когорті молнупіравіру ВР 1,38 (95% ДІ 1,15–1,64; $p = 0,0005$), у когорті нірматрелвіру/ритонавіру ВР 1,38 (1,07–1,79; $p = 0,013$). Статистично значимих відмінностей у початку інвазивної вентиляції легень і госпіталізації у ВІТ не виявлено.

Інтерпретація результатів та практичне впровадження отриманих доказів

Як зазначили автори, це перше дослідження, в якому вивчено застосування пероральних противірусних препаратів в умовах рутинної практики під час хвилі пандемії з домінуванням варіанта омікрон SARS-CoV-2. Ранній початок прийому пероральних противірусних препаратів протягом двох днів після госпіталізації був пов'язаний зі значно нижчими ризиками смерті від усіх причин і прогресування захворювання, а також із досягненням низького вірусного навантаження швидше, ніж у відповідних контрольних групах. Прийом пероральних противірусних препаратів був пов'язаний і зі зниженою потребою в кисневій терапії.

У чинних рекомендаціях надано перевагу призначенню пероральних противірусних препаратів тим, хто не потребує додаткового кисню, але має ризик прогресування захворювання. Когорта дослідження Wong і співавт. відображала саме таку модель призначення в реальній клінічній практиці. Вона складалася переважно з пацієнтів похилого віку з кількома наявними супутніми захворюваннями й осіб, які не були повністю

вакциновані. В обох групах противірусної терапії частка пацієнтів віком понад 65 років перевищувала 80%. Індекс коморбідності Чарлсона 1–4 мали 24,4% пацієнтів когорти молнупіравіру і 33,8% пацієнтів когорти нірматрелвіру/ритонавіру. Індекс коморбідності в межах від 7 до 14 зафіксований у 28,9 і 15,9% пацієнтів відповідно. Повний курс вакцинації від SARS-CoV-2 пройшли лише 6,2% пацієнтів когорти молнупіравіру і 10,5% пацієнтів когорти нірматрелвіру/ритонавіру.

Противірусний ефект і користь у вигляді зниження смертності, які спостерігалися в когорті дослідження, підтверджують доцільність використання пероральних противірусних препаратів у пацієнтів із COVID-19, яким не потрібен додатковий кисень, під час пандемічної хвилі варіанта омікрон. Дослідження, що тривають, нададуть розширену інформацію про безпеку та ефективність пероральних противірусних препаратів у конкретних популяціях пацієнтів (за статусом вакцинації та варіантом вірусу) і в різних умовах надання медичної допомоги [4, 5].

У підсумку під час хвилі інфікування вірусом SARS-CoV-2 омікрон BA.2 початок застосування нових пероральних противірусних препаратів у госпіталізованих пацієнтів, які не потребували кисневої терапії при надходженні, продемонстрував значну клінічну користь. Ці результати підтверджують раннє використання пероральних противірусних препаратів у цій популяції пацієнтів.

Молнупіравір: місце в клінічних настановах та особливості застосування

Молнупіравір є проліками з противірусною активністю щодо SARS-CoV-2. Після перорального прийому в організмі він метаболізується до фармакологічно активного рибонуклеозидтрифосфату (NHC-TP), який зумовлює накопичення шкідливих помилок у вірусному геномі, що зрештою робить вірус неінфекційним і нездатним до реплікації. Цей механізм дії відомий як «катастрофа помилок вірусу», або «детальний мутагенез вірусу» [6].

FDA видало дозвіл на екстрене застосування для препарату молнупіравір для лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості в дорослих пацієнтів із позитивними результатами прямого тестування на вірус SARS-CoV-2, які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включно з госпіталізацією або летальним наслідком, а також для випадків, коли альтернативні варіанти лікування COVID-19, схвалені FDA, недоступні або клінічно недоцільні [1].

В Україні молнупіравір дозволений для лікування пацієнтів із COVID-19 на підставі наказу МОЗ від 26.01.2022 року № 160 «Про державну реєстрацію лікарського засобу (медичного імунобіологічного препарату) для екстреного медичного застосування», який фактично повторює EUA від FDA.

У настановах Всесвітньої організації охорони здоров'я WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline молнупіравір зазначено в переліку рекомендованих варіантів лікування пацієнтів із нетяжким перебігом COVID-19 із найвищим ризиком госпіталізації [7]. З аналогічними формулюваннями молнупіравір включений до вітчизняної «живої» настанови «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19», останній перегляд якої датований серпнем 2022 року [8].

Дозвіл на екстрене застосування містить обов'язкові вимоги до застосування, згідно з якими молнупіравір слід прийняти якомога швидше після встановлення діагнозу COVID-19 і застосовувати протягом 5 днів після появи симптомів. Спосіб застосування та доза: 800 мг (4 капсули по 200 мг) приймати перорально кожні 12 год протягом 5 днів, з їжею або без.

Молнупіравір призначається для лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості у дорослих:

- віком понад 18 років;
- з позитивними результатами прямого тестування на вірус SARS-CoV-2, які мають ризик прогресування захворювання до ускладнень COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

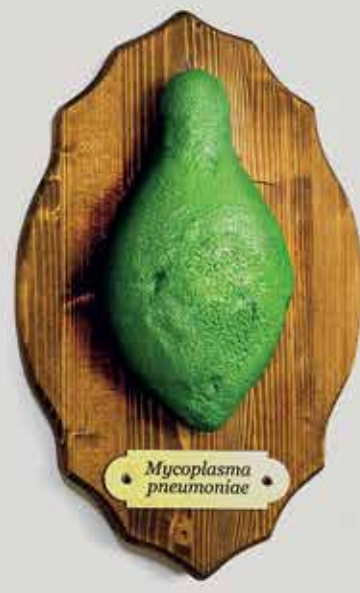
Підготував Ігор Петренко

мофлакса[®]

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Розчин для інфузії

моксифлоксацин

Успішний мисливець
за бактеріями.



Швидше та сильніше
з Мофлаксою¹

Висока клінічна
ефективність¹

Раннє настання ефекту
й швидке усунення
симптомів^{* 1}

Можливість ступеневої
терапії з Мофлаксою²



Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Склад:** діюча речовина: моксифлоксацин; 1 таблетка містить 400 мг моксифлоксацину у вигляді моксифлоксацину гідрохлориду. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Склад:** діюча речовина: моксифлоксацин; 1 мл розчину для інфузій містить 1,6 мг моксифлоксацину у вигляді моксифлоксацину гідрохлориду; 1 флакон (250 мл) містить 400 мг моксифлоксацину у вигляді моксифлоксацину гідрохлориду. **Фармакологічна група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. **Показання.** Лікування таких бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до моксифлоксацину мікроорганізмами, у пацієнтів віком від 18 років. Моксифлоксацин слід призначати тільки тоді, коли застосування антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендують для початкового лікування нижченаведених інфекцій, є недоцільним або коли вказане лікування було неефективним. **Показання:** гострий бактеріальний синусит; загострення хронічного бронхіту (діагностоване з високим ступенем вірогідності); негоспітальна пневмонія, за винятком негоспітальної пневмонії з тяжким перебігом; запальні захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня тяжкості (включаючи інфекційне ураження верхнього відділу статеві системи в жінок, зокрема сальпінгіт та ендометрит), неасоційованих з тубооваріальним абсцесом або абсцесами органів малого таза. **Спосіб застосування та дози (таблетки).** **Дорослі:** рекомендується приймати по 1 таблетці (400 мг) моксифлоксацину на добу. Таблетки слід приймати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю води. Препарат можна приймати незалежно від часу вживання їжі. **Тривалість терапії:** тривалість терапії таблетованою формою препарату Мофлакса[®] залежить від типу інфекцій. **Спосіб застосування (інфузії):** препарат вводити внутрішньовенно у вигляді безперервної інфузії тривалістю не менше 60 хв. Під час клінічних досліджень більшість пацієнтів переходили на пероральний шлях застосування моксифлоксацину протягом 4 днів (негоспітальна пневмонія) або 6 днів (ускладнені інфекційні захворювання шкіри й підшкірних тканин). **Протипоказання.** Гіперчутливість до моксифлоксацину, інших антибіотиків групи хінолонів або будь-якої з допоміжних речовин; період вагітності та годування груддю; вік пацієнта до 18 років; захворювання/патологія сухожиль в анамнезі, пов'язані із застосуванням хінолонів. Моксифлоксацин протипоказаний пацієнтам з вродженим або набутим подовженням інтервалу QT; порушенням балансу електролітів, особливо в разі нескоригованої гіпокаліємії; клінічно значущою брадикардією; клінічно значущою серцевою недостатністю зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка; симптоматичними аритміями в анамнезі. Моксифлоксацин не можна застосовувати одночасно з препаратами, які подовжують інтервал QT. **Побічні реакції.** Можливі: інфекційні ускладнення (суперінфекції, пов'язані з резистентними бактеріями або грибами, наприклад, оральний і вагінальний кандидоз). З боку систем органів; з боку кровоносної та лімфатичної систем; з боку імунної системи; порушення метаболізму й харчування; з боку психіки; з боку нервової системи; з боку органів зору; з боку органів слуху та вестибулярного апарату; з боку серцево-судинної системи; з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння; з боку травної системи; гепатобіліарні порушення; з боку шкіри та підшкірної клітковини; з боку опорно-рухової системи; з боку нирок і сечовивідних шляхів; загальні розлади. Категорія відпуску. За рецептом. **Інформація про лікарський засіб.** Для професійного використання працівниками сфери охорони здоров'я. **Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.**

1. Burkhardt O, Welte T. 10 years' experience with the pneumococcal quinolone moxifloxacin. Expert Rev Anti Infect Ther 2009; 7 (6): 645-68.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мофлакса

ТОВ "КРКА УКРАЇНА", м. Київ, 01015, вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua

* порівняно зі стандартною терапією



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність у поєднанні з єдиною метою — створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Сучасні концепції лікування риносинуситів

Гострий риносинусит (ГРС) – найпоширеніше запальне захворювання верхніх дихальних шляхів. Лікування ГРС, спричиненого бактеріальною флорою, потребує застосування антибактеріальних (АБ) препаратів. Але не завжди емпірична терапія є дієвою, особливо в пацієнтів із коморбідністю. Про те, як правильно обрати АБ залежно від особливостей анамнезу та перебігу ГРС, розповіла завідувачка кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юлія Валеріївна Дєєва на медичному заході 4-й Україно-польський конгрес «Інноваційні технології в оториноларингології».



Ю.В. Дєєва

Розпочинаючи доповідь, професор зазначила, що проблема антибіотикорезистентності є поширеною навіть у тих країнах світу, де застосування АБ препаратів жорстко контролюється. Тому призначати ці лікарські засоби слід лише за наявності чітких показань. Поширеність бактеріальних ГРС становить лише близько 2%, однак далеко не у всіх випадках вони потребують призначення АБ засобів. Утім, у реальній клінічній практиці частота застосування антибіотиків при ГРС значно вища. Саме тому призначення антибіотиків при ГРС має бути чітко обґрунтованим.

Про розвиток гострого бактеріального риносинуситу (ГБРС) свідчить наявність щонайменше трьох із таких симптомів: двофазність захворювання (погіршення після першої, більш легкої фази захворювання), значний, переважно односторонній локальний біль, підвищення ШОЕ (понад 20 мм/год) або С-реактивного білка (понад 60 мг/л). Підвищення температури тіла (>38 °C) або гарячка на сьогодні згідно з рекомендаціями Американської академії оториноларингології та хірургії голови і шиї виключена з критеріїв бактеріального запалення.

Раніше одним з показань до призначення антибіотиків при ГРС вважалася наявність забарвлених виділень з приносових пазух. Сьогодні у разі хорошого дренажу пазух (свідченням чого і є наявність виділень) антибіотикотерапія може не призначатися або бути відтермінована на 72 год навіть за ГРС бактеріальної етіології.

Чи доцільні рентгенологічні й ендоскопічні обстеження в діагностиці ГРС?

Безперечно, комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) й оптична риноскопія – це досконалі методи візуалізації та верифікації багатьох оториноларингологічних захворювань. Проте рутинне їх проведення призводить до невинного променевого навантаження або є вкрай неприємним для пацієнта, що знижує його прихильність до лікування в цілому, особливо це стосується дітей. Небажаним є застосування ендоскопічної риноскопії, КТ і МРТ за типового перебігу ГРС. У такому випадку звичайна передня риноскопія дозволяє отримати достатньо інформації для встановлення діагнозу. Натомість ці обстеження є доречними в разі атипового ГРС, хронізації процесу, а також за потреби проведення хірургічного лікування.

Принципи лікування ГРС

Згідно з EPOS 2020 (Європейський погоджувальний документ щодо лікування риносинуситу та поліпів носа 2020 р.), базисна терапія ГРС залежить від форми захворювання (вірусний, поствірусний чи бактеріальний). Відповідно до цього визначається потреба в призначенні АБ. Звісно, протимікробні засоби будуть корисними лише в разі інфікування бактеріальною флорою. Для усунення симптомів закладеності носа як симптоматична терапія призначаються судинозвужувальні препарати, причому форма деконгестантів – місцева чи пероральна – залежить від наявності в пацієнта коморбідної патології й особливостей архітекtonіки порожнини носа. Також у разі ГРС будь-якої етіології доцільно промивати ніс сольовими розчинами, а за обтяженого алергоанамнезу варто розглянути призначення антигістамінних засобів. У разі виникнення ГРС через одонтогенні причини

акцент у лікуванні потрібно зробити на ліквідації вогнища інфекції зубів. Якщо ж консервативна терапія не принесла полегшення або виникли ускладнення, потрібно розглянути питання щодо хірургічного втручання.

Клінічний випадок 1

Хворий Х.

Скарги: загальна слабкість, головний біль, підвищення температури тіла >38 °C, біль і відчуття розпирання в лобних ділянках з обох боків, закладеність носа, періодичні виділення з носової порожнини жовтого кольору.

Об'єктивно: температура тіла – 38,3 °C. Пальпація та перкусія ділянок проекцій обох лобних пазух болючі зі значним переважанням ліворуч.

Анамнез захворювання: хворіє близько 11 днів. Початок був схожий на гостру респіраторну вірусну інфекцію, пацієнт лікувався самостійно, після нетривалого покращення стану з'явилися підвищення температури тіла, виділення з носа та головні болі. На 7-му добу захворювання пацієнт звернувся до сімейного лікаря, де йому було призначено АБ терапію з використанням амоксициліну та клавуланової кислоти впродовж 7 днів. На тлі лікування на 4-ту добу стан хворого не покращився.

Чому в пацієнта з ГБРС етіотропна терапія стартовим АБ виявилася неефективною?

Насамперед це пов'язано з атипичним перебігом захворювання, коли емпіричне призначення амоксициліну з клавулановою кислотою неефективне щодо збудника. У такому випадку найкращий ефект мають макроліди, які й потрібно призначати за підозри на атиповий перебіг. Для виявлення цієї форми ГБРС лікарю первинної ланки потрібно було б ретельно зібрати анамнез щодо наявності ознак бронхіту, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), пневмонії чи бронхіальної астми (БА). Саме ці патології є найчастішими клінічними маркерами для атипової флори (*Mycoplasma*, *Chlamydia*) та потребують призначення макролідних препаратів. Зазвичай хворі самостійно не повідомляють про хронічні захворювання нижніх дихальних шляхів і не пов'язують розвиток ГБРС із цими патологіями. Для цього клінічного випадку кларитроміцин (Фромілід® уно / Фромілід®) був би найкращим вибором терапії, оскільки при ретельнішому зібранні анамнезу з'ясовано, що пацієнт має БА. З огляду на це хворому проведено корекцію емпіричної терапії з призначенням Фроміліду 500 мг 2 р/добу протягом 7 днів. При повторному оцінюванні стану через 48 год: температура тіла – 37,1 °C, головний біль і відчуття розпирання практично відсутні, виділення з носа значно зменшилися. Після завершення 7-денного курсу лікування в пацієнта не відзначалося жодних симптомів ГРС.

Клінічний випадок демонструє, що ефективність стартової АБ терапії навіть за умови правильного встановлення діагнозу ГБРС залежить від належного врахування низки чинників: БА, ХОЗЛ, бронхіт. Терапія ГБРС у разі цих захворювань потребує застосування макролідів. Якщо лікар не запідозрив атиповий перебіг ГБРС і призначив захищений напівсинтетичний пеніцилін, важливо оцінити ефективність і переносимість лікування через 36-48 год.

Клінічні переваги призначення препарату Мофлакса®

Мофлакса® – ефективний засіб проти пеніциліно- та макролідостійких форм *Streptococcus pneumoniae*, який сприяє ранньому настанню клінічного ефекту та швидкому усуненню симптомів ГБРС порівняно зі стандартною терапією. Препарат демонструє високу ефективність у разі розвитку орбітальних (реактивний набряк клітковини орбіти та повік, остеоперіостит, субперіостальний і ретробульбарний абсцеси, флегмона орбіти й абсцес повіки) та внутрішньочерепних риногенних ускладнень

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Л., 57 років.

Скарги: субфебрилітет, головний біль, порушення носового дихання, слизово-гнійні виділення з обох половин носової порожнини.

З анамнезу відомо, що 2 тиж тому перенесла гострий бронхіт, за призначенням сімейного лікаря приймала амоксицилін/клавуланат у дозі 500/125 мг. Курс АБ самовільно перервала через 4 дні у зв'язку із суб'єктивним полегшенням.

Фізикальний огляд: загальний стан пацієнтки середньої тяжкості, болючість при постукуванні по виличних дугах і в ділянках надбрівних дуг, реактивний набряк і почервоніння шкіри в проекції верхньощелепних синусів. Температура тіла – 37,8 °C. Артеріальний тиск – 156/89 мм рт. ст., пульс – 86 уд./хв, частота дихання – 15/хв.

Риноскопично: двобічний набряк слизової оболонки носа, ясні слизово-гнійні виділення в загальному носовому ході, гнійні доріжки в ділянці середнього носового ходу.

КТ приносових пазух: двобічне ураження верхньощелепних пазух і комірок етмоїдальної кістки, що свідчить про ГРС.

У загальному аналізі крові наявні запальні зміни – лейкоцитоз, зсув формули вліво. Рівень глікемії – 8,65 ммоль/л.

Подальша тактика: через попередній прийом амоксициліну з клавулановою кислотою препаратом вибору АБ терапії став респіраторний фторхінолон IV покоління моксифлоксацин (Мофлакса®) в дозі 400 мг / 250 мл 1 р/добу внутрішньовенно крапельно протягом 3 днів із подальшим переходом на пероральну форму в дозі 400 мг/добу протягом 5 днів.

За 3 доби перебування в стаціонарі стан пацієнтки значно покращився: зменшилися скарги та нормалізувалася температура тіла. Через 5 днів після госпіталізації у зв'язку зі сприятливим перебігом захворювання пацієнтка була виписана для продовження лікування вдома. Через 14 діб призначено повторний рентгенологічний контроль.

(екстрадуральний, субдуральний і мозковий абсцеси, менінгіт, тромбоз кавернозного та верхнього сагітального синусів, риногенний сепсис). Така ефективність препарату Мофлакса® досягається завдяки його фармакокінетичним властивостям. Оскільки препарат швидко та практично повністю всмоктується незалежно від прийому їжі (біодоступність – 91%), його максимальна концентрація досягається вже через 0,5-4 год. Діюча речовина швидко поширюється на ендovasкулярних просторах, досягаючи високих концентрацій в інфікованих тканинах. Моксифлоксацин виводиться нирками та печінкою через два неактивні метаболіти, що дає змогу в процесі лікування не коригувати дозу. Ще однією перевагою препарату Мофлакса® є можливість ступеневої терапії.

Висновки

Не кожний випадок ГРС потребує призначення АБ терапії. Ці засоби доцільні лише за наявності ознак бактеріального процесу (друга хвиля підвищення температури, одночасна наявність слизових або гнійних виділень у носовій порожнині, значний локальний біль). Препарат вибору при ГБРС є амоксицилін/клавуланат, але за розвитку запалення на тлі патології нижніх дихальних шляхів варто призначати макроліди (Фромілід®). А в разі неефективності терапії першої лінії слід застосовувати фторхінолони III-IV покоління (Мофлакса®).

Підготувала **Олеся Андронік**

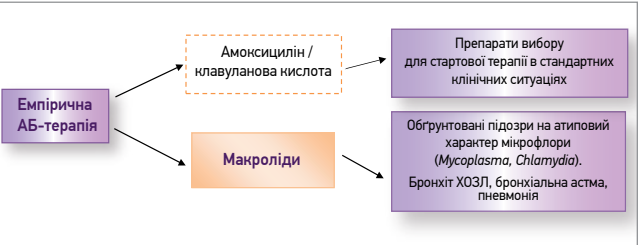


Рис. Протокол АБ терапії ГБРС згідно з Наказом МОЗ України № 85 від 11.02.2016

Примітка: ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

Л.В. Гречанська, к.м.н., С.П. Остапенко, П.В. Федорич, д.м.н.,
кафедра загальної практики – сімейної медицини Української військово-медичної академії, м. Київ

Складнощі діагностики і лікування споротрихозу шкіри

Глибокі мікози можна розділити на підшкірні й системні. Підшкірними є мікотичні інфекції, що уражують дерму і розташовані під нею м'які тканини, а також, в окремих випадках, кісткову тканину. До цієї групи мікозів відносять споротрихоз, хромомікоз, еуміцетому, фео-, гіфо- та гіалогіфомікоз. Ці інфекції об'єднують механізм інфікування – травматичне проникнення етіологічного агента в підшкірну тканину, розвиток локалізованого захворювання та можливе лімфатичне поширення. У рідкісних випадках може відбуватись гематогенне розповсюдження інфекції, особливо в осіб з ослабленим імунітетом [2, 6, 9].



Л.В. Гречанська

Споротрихоз поширений у всьому світі й має широкий спектр клінічних проявів, що часто зумовлює труднощі під час діагностики. Для лікування застосовують розчин йодиду калію, протигрибкові препарати (ітраконазол, флуконазол, тербінафін) і теплову терапію [5, 7, 8].

Епідеміологія

Споротрихоз – це підгостра або хронічна грибкова інфекція, що спричинюється диморфним грибом *Sporothrix schenckii*. Інфекція зазвичай виникає внаслідок проникнення гриба в шкіру після травми і часто пов'язана з лімфангітом. Якщо конідії під час дихання потрапляють у дихальні шляхи, це може призвести до розвитку легеневої інфекції з подальшим поширенням на кісткову тканину, органи зору, центральну нервову систему та внутрішні органи. Системне захворювання зустрічається рідко, частіше в осіб з ослабленим імунітетом, насамперед у тих, хто зловживає алкоголем, а також у ВІЛ-інфікованих [2].

S. schenckii належить до сапрофітних грибів. Його було виділено із соломи, зерен пшениці, фруктів, кори дерев, шипів чагарників, кущів троянд, деревини, павуків, мух, мертвих комах і личинок, пилку, водоростей і морських тварин. Отже, люди, які у своїй професійній діяльності або в побуті контактують з переліченим вище, мають найбільший ризик зараження цією інфекцією. Тому до групи ризику слід віднести спеціалістів з вирощування троянд, каменярів і фермерів [7, 11, 13].

Інший спосіб передачі – це укуси або подряпини тварин. Частіше за все такими тваринами є коти, але в деяких дослідженнях вказують на коней, собак, змії, пацюків і птахів. Хоча споротрихоз є рідкісним захворюванням у кішок, він легко переноситься до людини, особливо при подряпинах домашніх інфікованих котів. Повідомляється про нетипові клінічні прояви споротрихозу у трьох членів однієї родини з Бразилії після подряпин кішкою, хворою на споротрихоз, і лімфошкірну форму зоонозного споротрихозу, яка виникла після подряпин домашньою кішкою в пацієнта з Індії [1, 13, 15].

Споротрихоз зустрічається по всьому світу, але більшість випадків реєструють у Мексиці, Центральній і Південній Америці. Також багато випадків реєструють в Індії. Більшість авторів вважає, що це пов'язано з особливостями клімату зазначених регіонів – високою температурою і підвищеною вологістю повітря. Ендемічними районами вважають Центральну і Південну Америку, а також Африку.

Раррас і співавт. провели велике епідеміологічне дослідження в гіперендемічній місцевості в центральному регіоні Перу. Дослідники вивчили 238 пацієнтів зі споротрихозом, у яких діагноз було підтверджено культуральним дослідженням, і виявили більшу частоту інфекції (60%) у дітей (<15 років) у порівнянні з попередніми повідомленнями (15-18%). Крім того, в цій когорті позашкірні прояви були практично відсутні, тоді як, за даними декількох клінічних досліджень, у США 50% пацієнтів мали позашкірні прояви, переважно кістково-суглобовий і легеневий споротрихоз. Це можна пояснити регіональними відмінностями інвазії різних штамів *S. schenckii* [5, 10, 11, 13].

Про перший випадок споротрихозу як про хронічне гранулематозне запалення, спричинене *S. schenckii*,

повідомив Schenk у 1898 р., з лікарні Джона Хопкінса в Балтиморі, США. Hektoen і Perkins у 1900 р. повідомили про другий випадок захворювання з докладним описом морфології патогену. Відтоді у США були лише поодинокі повідомлення. Більшість випадків у Західній Європі було зареєстровано у Франції, де до 1920 р. було виявлено 200 хворих. Найбільший зареєстрований спалах інфекції спостерігали в Південній Африці з 1941 по 1944 р., де було виявлено понад 3000 випадків споротрихозу серед добувачів золота. Дослідники виявили, що грибок потрапив у шкіру від уламків зараженої деревини [13].

У США найбільший спалах інфекції відбувся в 1988 р., коли в 15 штатах було зареєстровано 84 випадки споротрихозу. Усі пацієнти контактували із саджанцями хвойних дерев, які були засипані сфагновим мохом. Згодом був зареєстрований спалах споротрихозу серед робітників деревних розплідників у Флориді, який був також пов'язаний зі сфагновим мохом [13].

У Китаї перший випадок споротрихозу було зареєстровано у 1916 р., лише в 1951 р. був зареєстрований культурально підтверджений другий випадок. Відтоді було зареєстровано більш ніж тисяча випадків, у тому числі деякі спалахи. У 2013 р. повідомляли про 457 випадків, які було зареєстровано за три роки в одній лікарні в Північно-Східній провінції Китаю, що розцінюється як епідемічна ситуація. Більшість цих пацієнтів були сільськими мешканцями, а *S. schenckii* було виділено з тростини і стебел кукурудзи, які місцеві мешканці використовували для опалення і приготування їжі восени і в зимовий період, тобто в холодний період року. Це спостереження відповідає більшості доповідей із Китаю і Японії і суперечить висновкам, що для збудника сприятливішим є теплий і вологий клімат [11].

Натепер відомо 6 різновидів збудників споротрихозу, які відрізняються клінічними, епідеміологічними, біохімічними особливостями, характеризуються різною вірулентністю і відповіддю на терапію: *S. albicans* і *S. brasiliensis*, які виявляють переважно в Бразилії, *S. mexicana* – в Мексиці, *S. lurie*, *S. schenckii* і *S. globosa* – в Індії, Китаї, Японії, США, Іспанії, Англії та Італії. З'являється багато доказів того, що саме штам *S. globosa* призводить до більшої кількості випадків неефективності лікування [14].

Мікробіологія

S. schenckii належить до грибкових патогенів, які здатні проявляти температурний диморфізм, оскільки може існувати у вигляді плісняви за кімнатної температури (26 °C) і у вигляді дріжджів – у тканинах хазяїна (37 °C).

Між штамми *S. schenckii* спостерігають відмінності в оптимальній температурі, які корелюють із клінічними проявами захворювання. Деякі ізоляти краще за все ростуть за температури не вище 35 °C і пов'язані з фіксованою шкірною формою захворювання, тоді як ізоляти від пацієнтів із лімфошкірною і дисемінованою формами інфекції краще за все ростуть за температури 37 °C [2, 11, 14].

Останнім часом для ідентифікації, таксономії, типування та епідеміології *S. schenckii* був застосований аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів

мітохондріальної ДНК (мтДНК). Дослідження, проведені на ізолятах із Японії, Коста-Ріки, Північної і Південної Америки, виявили 20 типів мтДНК (типи 1-20) і 5 підтипів (3A, 3B, 14A, 14B, 14C) збудника. Філогенетичний аналіз показав, що ці типи й підтипи мтДНК *S. schenckii* було згруповано у дві групи: група А (типи 1-3, 11 і 14-19) і група В (типи 4-10, 12, 13 і 20). Більшість ізолятів Центральної, Південної і Північної Америки відносять до групи А [10].

Фактори вірулентності *S. schenckii* повністю не встановлені. Організм виробляє меланін, який, найімовірніше, захищає *S. schenckii* від фагоцитозу і знешкодження людськими моноцитами, макрофагами і внутрішньоклітинними протеїназами (I і II), що також може відігравати роль у вірулентності. Lima і співавт. виявили, що обидві форми *S. schenckii* зв'язуються з колагеном II типу, фібронектином і ламініном, що може сприяти поширенню інфекції. Fernandes і співавт. вивчали взаємозв'язок між вуглеводним складом клітинної стінки і вірулентністю. Вони припустили, що високий вміст рамнози в клітинній стінці молодих культур (4-7 діб) *S. schenckii* пов'язаний з підвищеною патогенністю конідій. У дослідженні 4-7-добові культури спричинювали 40-100% летальність при внутрішньовенному введенні шведським мишам. Навпаки, культури, які було вирощено протягом 10-12 діб, не зумовлювали помітної летальності інфікованих мишей (100% виживання). Однак автори припустили, що у розвитку захворювання можуть відігравати роль інші супутні фактори [13].

Імунітет до інфекції, спричиненої *S. schenckii*, забезпечується як моноцитами, так і нейтрофілами. Той факт, що споротрихоз має тяжчий перебіг у мишей, яким видалили тимус, а також у пацієнтів зі СНІДом, свідчить на користь концепції, що для обмеження ступеня зараження важливий Т-клітинний імунітет.

Діагностика

Часто буває важко виділити мікроорганізм із тканин хворого у зв'язку з незначною його кількістю. Тому за підозри на споротрихоз потрібно провести культивування на середовищі Сабуро. Матеріал, отриманий із вогнищ ураження, розміщують безпосередньо на середовище й інкубують за температури 25 °C. Колонії швидко ростуть (протягом 3-5 діб), спочатку набувають від білого до кремового кольору, який згодом стає сірим, а під кінець – чорним. Хоча є повідомлення про різні варіації колоній і мікроскопічної морфології збудника. Індукція переходу від фази плісняви до дріжджової фази дає змогу встановити остаточний діагноз і може бути досягнута шляхом переносу частини культури міцелію у збагачене середовище, таке як агар із серцево-мозковим екстрактом або 5-10% кров'яний агар із крові барана. Мікроскопічне дослідження проводиться через 3-4 доби після переносу [1, 2, 4, 14].

Мікроскопічно конідії мають овальну або грушеподібну форму і розташовані у вигляді букету. *In vivo* за температури 37 °C вони являють собою сигароподібні організми розміром 4-6 мкм, які розмножуються брунькуванням. При гістологічному дослідженні ранніх уражень виявляють неспецифічний змішаний інфільтрат, тоді як хронічні

ураження можуть проявлятися псевдоепітеліоїдною гіперплазією, утворенням гранулом і абсцесів. У гістопатологічних зразках усередині абсцесів можуть виявлятися астероїдні тільця, як правило, у вигляді позаклітинної еозинофільної радіальної корони навколо грибової клітини, зазвичай діаметром 15-35 мкм. Згідно з недавною теорією, астероїдні тільця при споротрихозі є залишками нейтрофілів, які осаджуються навколо дріжджів *S. schenkii*. Хоча астероїдні тільця не є патогномічними ознаками захворювання, було показано, що їхній центральний компонент реагує з антитілом проти *S. schenkii* в імуногістохімічних реакціях, що може бути додатковим діагностичним тестом.

Не так давно для ідентифікації *S. schenkii* було застосовано імуногістохімічне фарбування біоптатів на предметних скельцях поліклональними антитілами проти бацили Кальметта-Герена (БЦЖ). Хоча з цими антитілами також можуть реагувати інші гриби й атипові мікобактерії, цей метод може бути корисним для скринінгу.

У Центральній і Південній Америці доступний антиген, отриманий із фільтрованих культур *S. schenkii* (споротрихін), для внутрішньошкірних тестів. Однак позитивні результати цих тестів дають змогу лише припустити діагноз, тому що вони можуть перехрестно реагувати з іншими грибами, або просто вказувати на попередній контакт. Утім, негативна відповідь виключає захворювання [3, 4, 13, 15].

Клінічні прояви

На розвиток споротрихозу впливають розмір збудника при інокуляції, його вірулентність, глибина проникнення і чутливість макроорганізму. Хоча споротрихоз може мати різні клінічні прояви, розрізняють три основні його клінічні форми: лімфошкірний, фіксований шкірний і дисемінований.

Лімфошкірна форма

Лімфошкірний споротрихоз – найчастіша форма захворювання. Первинні прояви – це невелика щільна папула, яка з'являється приблизно через 7-30 днів після інокуляції конідій у шкіру або підшкірно-жирову клітковину. Вона повільно збільшується і перетворюється на вузол, часто з виразкуванням. Системні симптоми виражені слабо або відсутні. Із прогресуванням захворювання схожі вузли з'являються вздовж лімфатичного вузла вище первинного вогнища. Ураження можуть регресувати через декілька тижнів або набути хронічного перебігу, якщо залишити без лікування.

Важливо проводити диференційну діагностику цієї форми споротрихозу із лейшманіозом, атиповою мікобактеріальною інфекцією, туляремією, лімфошкірним нокардіозом та іншими грибковими інфекціями, які виникають при травматизації шкіри. Byrd і співавт. наводять дані помилкового встановлення діагнозу гангренозної піодермії у 19 осіб, хворих на лімфошкірний споротрихоз [3].

Фіксований шкірний споротрихоз

Захворювання, яке не характеризується поширенням лімфатичними шляхами, має назву фіксованої шкірної форми споротрихозу і проявляється ущільненими бородавчастими бляшками, іноді виразками, які частіше локалізуються на обличчі, шиї, тулубі та гомілкях. Може спостерігатись спонтанне зникнення проявів, але зазвичай за відсутності лікування вони зберігаються протягом багатьох років. Диференційну діагностику проводять із сифілісом, лейшманіозом, параккокцидіомікозом, хромобластомікозом, бластомікозом, бородавчастим туберкульозом, атиповими мікобактеріальними інфекціями, лепрою та шкірним туберкульозом (рис. 1).



Рис. 1. Прояви споротрихозу на обличчі в дитини (а) і в дорослого на кінцівках унаслідок травмування під час господарської діяльності (б)

Дисемінований споротрихоз

Дисемінована форма захворювання виникає в результаті гематогенного поширення інфекції з місця первинної інокуляції або лімфатичного вузла, зазвичай в імунодефіцитних осіб (рис. 2). Дисемінований споротрихоз також може мати прояви синуситу, кістково-суглобових уражень, менінгіту та ендодфальміту. Повідомляли про випадки захворювання легень після вдихання конідій. Симптоми можуть варіювати від гострого бронхіту і пневмоніту до збільшення лімфатичних вузлів середостіння й фіброзу з порожнинами, що нагадують туберкульоз.



Рис. 2. Численні вузлові й некротичні елементи при дисемінованій формі

Ware і співавт. повідомляли про випадок дисемінованого споротрихозу з фунгемією та ураженням шкіри, колінного суглоба і ячюк у пацієнта із СНІДом. Захворювання протягом 2 міс після первинної консультації з приводу шкірних уражень залишалось не діагностованим. Автори вказують на той факт, що споротрихоз може мати незвичайну клінічну і гістологічну картину, тому в осіб із імунодефіцитом за наявності захворювання шкіри з дисемінованими проявами потрібно проводити культуральне дослідження на гриби.

Лікування

Лікування споротрихозу шкіри здебільшого системне й полягає в застосуванні насиченого розчину йодиду калію, ітраконазолу, флуконазолу, амфотерицину В та високих температур. У Центральній і Південній Америці застосування насиченого розчину йодиду калію досі переважає серед інших методів лікування у зв'язку з низькою вартістю і традиційним використанням. Його призначають перорально, для захисту від подразнення шлунка і покращення смаку розчин можна додавати у воду, фруктовий сік або молоко. Покращення шкірних проявів зазвичай відмічають після першого тижня лікування. Гострими побічними проявами є діарея, нудота, блювання та біль у шлунку. У разі тривалого прийому можуть виникати такі симптоми йодизму, як печіння і сльозотеча, металевий присмак, біль зубів і ясен, головний біль. Якщо йодид калію застосовувати понад місяць, надлишок йоду призведе до припинення продукції гормонів щитоподібної залозою. У пацієнтів з нормальною функцією щитоподібної залози механізми авторегуляції підтримуватимуть нормальний рівень тиреоїдних гормонів, однак у пацієнтів із дефектними або відсутніми механізмами авторегуляції виникне гіпотиреоз. Таким чином, у випадку тривалої терапії рекомендується оцінка рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) і трийодтироніну (Т3). На щастя, припинення прийому калію йодиду зазвичай призводить до нормалізації рівнів гормонів упродовж місяця [5, 7, 8].

Незважаючи на значний досвід використання калію йодиду в лікуванні споротрихозу, механізм його дотепер лишається невідомим. Незрозуміло, чи має калію йодид фунгіцидну дію або ж він підвищує здатність організму долати інфекцію. *S. schenkii* росте при посіві на калію йодид, хоча при електронній мікроскопії можна виявити дегенерацію клітин [8].

Було показано, що ітраконазол є ефективним при фіксованих шкірних і лімфангітичних формах захворювання. Його призначають у дозі 100-200 мг на добу протягом 3-6 міс з 90-100% успішністю. Флуконазол менш ефективний, ніж ітраконазол. Його призначають, відповідно до рекомендацій, у дозі 400 мг на добу протягом 6 міс [5].

Попередні дані свідчать про те, що тербінафін ефективний у лікуванні шкірних форм споротрихозу в дозі 500 мг на добу протягом 18 тиж. Однак, щоб остаточно підтвердити його ефективність, потрібні подальші клінічні випробовування [7].

Той факт, що деякі штами *S. schenkii* не ростуть за температури вище 35 °С, підтверджує доцільність використання тепла як ще одного терапевтичного методу лікування споротрихозу. Як засоби альтернативної терапії використовували грілки, гарячі ванни та компреси (~ 45 °С). Лікування потребує точного використання тепла протягом 1 год на день упродовж декількох місяців, що не завжди можливо реалізувати. Цей метод може бути корисним вагітним жінкам, яким протипоказаний прийом ітраконазолу та калію йодиду [11, 13].

При дисемінованій формі захворювання препаратом вибору є амфотерицин В, який використовують у загальній дозі 1-2 г внутрішньовенно протягом 2-3 міс. Побічними ефектами є жар, лихоманка, головний біль, порушення функції нирок та анемія [2].

Деякі дослідники вказують на спонтанну регресію клінічних проявів після проведення біопсії, насамперед серед пацієнтів із фіксованою формою захворювання. Механізм самовільного одужання поки неможливо пояснити [11].

Багатьма авторами наводяться результати застосування комбінованого лікування глибоких мікозів шкіри з одночасним призначенням системної протигрибової терапії та кріодеструкції або хірургічного видалення ушкодженої ділянки [6, 9]. Також для лікування споротрихозу наводять результати успішного застосування фотодинамічної терапії [4].

При різних новоутвореннях шкіри широко застосовують променеву терапію. Метою є знищення клітин, з яких складається патологічне вогнище, а саме пухлина. Причиною загибелі клітин вважають порушення їхньої ДНК, яке може бути наслідком безпосереднього руйнування молекулярних зв'язків при іонізації або опосередкованого – через радіоліз води. Іонізуюче випромінювання взаємодіє з молекулами води, в результаті чого утворюються вільні радикали та пероксид. Експериментально доведено: що активніше клітина ділиться, то сильнішу руйнівну дію виявляє на неї радіація. Для ракових клітин характерний найактивніший поділ, тому при опроміненні руйнуються ракові, а не прилеглі здорові клітини. Сучасні медичні установи для променевої терапії дають змогу суттєво збільшити терапевтичне співвідношення за рахунок «фокусування» дози іонізуючого опромінення в патологічному вогнищі й, відповідно, обмежити вплив на здорові тканини.

Найчастіше променеву терапію призначають у випадку новоутворень різної етіології. Проведені дослідження застосування цього методу при базальноклітинному раку шкіри показують, що ефективнішою променевою терапією є при вузловій його формі, порівняно з усіма іншими [2]. Останнім часом спектр застосування цього методу розширюється. Є повідомлення про вдале застосування променевої терапії для лікування келоїдних рубців, плантарного фасциїту (п'яткова шпора) та контрактури Дипюїтрена.

Як й інші методи лікування, променева терапія має низку побічних ефектів. Найперше внаслідок променевого опромінення страждає не лише пухлина, а й навколишні тканини. Сама ж пухлина під час загибелі виділяє продукти розпаду, які потрапляють у кров. Виділяють системні й місцеві побічні ефекти. На місці впливу формуються променеві опіки, іноді можливі виразкування опроміненої поверхні. Крім того, виділяють ранні та пізні променеві ускладнення. Умовною межею між ними є термін 3 міс після закінчення курсу лікування. Тому при призначенні променевої терапії потрібно враховувати всі її ризики і користь.

Висновки

- 1 Відсутність належної лабораторної бази визначає необхідність встановлення діагнозу, спираючись на особливості клініки і ретельно зібраного анамнезу, тому лікарі-дерматовенерологи мають бути обізнані щодо особливостей клінічної картини різних форм споротрихозу.
- 2 Патогістологічна діагностика допомагає у встановленні діагнозу в разі обізнаності патогістолога щодо цього захворювання.
- 3 Лікування пацієнтів зі споротрихозом шкіри потребує пошуку альтернативних методів, з обмеженням системного впливу на організм, що зумовлено побічною дією системних протигрибкових засобів. Одним із таких методів є застосування зональної променевої терапії на місце ураження, яка дозволяє скоротити терміни лікування і вплинути на якість життя хворого.

Список літератури знаходиться в редакції.

В.І. Попович, д.м.н., професор, І.В. Кошель, д.м.н., професор, Івано-Франківський національний медичний університет;
Л.І. Пілецька, Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня; Р.М. Орловська, Приватна дитяча поліклініка № 1, м. Івано-Франківськ

Багатоцентрове рандомізоване відкрите порівняльне дослідження ефективності назального спрею Аква Маріс® Екстра Стронг як симптоматичної терапії за відкладеного призначення антибіотиків у лікуванні гострого риносинуситу в дітей 6-11 років



В.І. Попович

Переклад оригінальної статті, розміщеної в American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery



Гострий риносинусит (ГРС) – найчастіша респіраторна інфекція. Поняття «риносинусит» (РС) почало широко використовуватися з 2005 року, оскільки було доведено, що запальний процес розвивається одночасно в порожнині носа та приносових пазухах [1]. У подальшому було проведено велику кількість присвячених ГРС досліджень, результати яких узагальнено в EPOS 2020 – європейському погоджувальному документі щодо діагностики й лікування гострого та хронічного риносинуситу і назальних поліпів [2]. Відповідно до сучасних поглядів, поняття ГРС включає три нозологічні форми: гострий вірусний РС, поствірусний РС і бактеріальний РС.

1. Вступ

У сучасних посібниках ГРС визначають як раптову появу ≥ 2 типових клінічних симптомів тривалістю < 12 тиж, один із яких має бути так званим великим: закладеність/обструкція носа або виділення з носа (ринорея чи постназальне затікання); а також другорядних симптомів: біль/тиск у ділянці обличчя, зменшення або втрата нюху, а в дітей – кашель (денний і нічний). Інші симптоми включають лихоманку, загальну слабкість і головний біль [2]. Гострий вірусний РС визначається як наявність симптомів тривалістю до 10 днів за відсутності їх посилення після 5 днів захворювання. Гострий поствірусний РС діагностується при посиленні симптомів після 5-го дня або за їх збереження після 10 днів захворювання [2]. У США при посиленні симптомів після 5-го дня або в разі їх збереження після 10 днів захворювання діагностується гострий невірусний РС [3]. Отже, як у європейських (EPOS), так і в американських погоджувальних документах терміни «гострий поствірусний РС» і «гострий невірусний РС» використовуються, щоб підкреслити, що в більшості випадків ГРС не є бактеріальним. Лише від 0,5 до 5% випадків захворювання можна охарактеризувати як гострий бактеріальний РС (ГБРС) [2, 3].

Дотепер не визначено жодного стандартного критерію для диференційної діагностики небактеріального (вірусного, поствірусного) РС і ГБРС. Традиційна рентгенографія неінформативна, томографічне дослідження не показане, за винятком випадків, коли патологічні симптоми персистують попри лікування або в разі підозри на ускладнення, а впровадження дослідження на реактивні білки, рекомендованого в EPOS 2012, не зменшило необґрунтованого призначення антибіотиків [2, 4, 5]. У зв'язку із цим ГРС є одним із найчастіших діагнозів, за яких застосовуються антибактеріальні засоби. Антибіотики призначаються в 4-9 разів частіше, ніж рекомендовано настановами, що є однією з основних причин глобальної антибіотикорезистентності [6, 8, 9]. Рушійною силою як невіправданого призначення антибіотиків лікарями, так і прагнення пацієнтів до антибіотикотерапії є бажання убезпечитися від потенційних ризиків, насамперед за наявності великих симптомів ГРС, як-от закладеність носа та слизово-гнійні виділення з носа [7].

Важлива стратегія скорочення непотрібних втручань – відкладене призначення антибактеріальних засобів. Пацієнти та лікарі можуть бути більш схильними погодити такий курс лікування порівняно з негайним призначенням або відсутністю призначення антибіотикотерапії в разі інфекцій дихальних шляхів [10].

У рамках цієї стратегії і з метою уникнення нераціонального застосування антибіотиків слід брати до уваги бажання позбутися слизово-гнійних виділень і закладеності носа, об'єктивні показання до антибактеріальної терапії та призначення лікування з доведеною ефективністю без додавання антибіотиків. При цьому такі широко використовувані препарати, як деконгестанти, антигістамінні засоби, гомеопатичні препарати та муколітики, не довели своєї ефективності в разі ГРС [1, 2].

З урахуванням цього постає необхідність застосування в системній і місцевій терапії препаратів із комплексною дією, які мають доказову базу ефективності при небактеріальних формах ГРС. Згідно з EPOS 2020, фармакотерапія небактеріальних форм ГРС (вірусного/поствірусного) з рівнем доказів 1b включає фітоекстракт 5 лікарських рослин BNO 1016 та лікувальні іригації ізотонічним розчином морської води [2, 11, 12]. Відповідно до рекомендацій більшості європейських й американських професійних асоціацій, морська вода, окремо або в поєднанні з іншими препаратами, відіграє важливу роль у лікуванні численних захворювань верхніх дихальних шляхів, насамперед гострих та хронічних РС, алергічного риніту в різних групах пацієнтів – від вагітних і дітей до дорослих [2, 13-15].

Механізм дії ізотонічних розчинів морської води базується на двох принципах – фізичному та фізіологічному. Перший принцип заснований на фізичному (механічному) ефекті очищення слизової оболонки носа від накопиченого секрету та хвороботворних мікроорганізмів. Другий принцип полягає у впливі іонів на слизову оболонку респіраторного тракту. Мікроелементи Ca, Mg активізують функцію миготливого епітелію, Na, Cl, Br забезпечують антисептичний ефект, Zn і Se стимулюють продукцію лізоциму, інтерферонів й імуноглобулінів, йод посилює вироблення захисного слизу келихоподібними клітинами [16-19].

Клінічні дані свідчать, що включення ізотонічної морської води до схеми терапії ГРС у дітей забезпечує поліпшення носового дихання, зменшення набряку слизової оболонки та кількості виділень із порожнини носа [20, 21]. Сукупність клінічних ефектів морської води в поєднанні з властивостями гіпертонічного розчину дозволяє при алергічному риніті додатково чинити осмоларну дію – вираженіше зменшувати набряк слизової оболонки [22, 23].

У світлі цих даних застосування гіпертонічних розчинів при ГРС могло б становити інтерес. У літературі зустрічаються нечисленні дані щодо ефективності гіпертонічних розчинів у лікуванні хронічного РС [24, 25]. Разом із тим валідних з погляду відповідності стандартам GCP багаточисельних досліджень із вивчення застосування гіпертонічних розчинів морської води в лікуванні ГРС у дітей шкільного віку (6-11 років) раніше не проводилося. Підтвердження високої ефективності цього засобу в лікуванні ГРС у дітей, зіставної з його ефективністю в терапії інших респіраторних захворювань, дало б змогу оптимізувати схему лікування даної нозології та зменшити частоту необґрунтованого призначення антибіотиків.

Метою цього дослідження було оцінити ефективність використання гіпертонічного розчину морської води Аква Маріс® Екстра Стронг у рамках стратегії відкладеного призначення антибіотиків у дітей шкільного віку (6-11 років) порівняно зі стандартною симптоматичною терапією ГРС згідно з міжнародними та національними рекомендаціями [2, 26].

2. Матеріали та методи

2.1. Дизайн дослідження

Відкрите експлоративне порівняльне багатоцентрове рандомізоване проспективне, в паралельних групах, дослідження було проведено в 3 амбулаторних закладах України з вересня 2021 до лютого 2022 року. Дослідження виконувалося згідно зі стандартами GCP і принципами Гельсінської декларації. Дослідження було схвалено Комітетом з етики Івано-Франківського національного медичного університету в усіх дослідницьких центрах (протокол від 9.06.2021 № 122/21). Батьки кожної дитини надали письмову згоду на участь їхньої дитини в дослідженні.

2.2. Учасники

Для участі в дослідженні було відібрано 106 осіб, з них рандомізовано 100 амбулаторних пацієнтів віком 6-11 років, у яких було діагностовано ГРС. Оцінка діагностичних і диференційно-діагностичних критеріїв та призначення лікування відбувалися відповідно до рекомендацій європейських і національних клінічних настанов [2, 26]. Клінічний діагноз ГРС встановлювали на підставі наявності ≥ 1 великого симптому: закладеність/обструкція носа або виділення з носа (передня ринорея або постназальне затікання), та/або біль/тиск у ділянці обличчя, та/або кашель (денний і нічний) тривалістю < 12 тиж.

Критерії включення:

- особи чоловічої та жіночої статі віком від 6 до 11 років, які перебувають на амбулаторному лікуванні з діагнозом ГРС;

- збереження симптомів упродовж 10 днів від початку захворювання або погіршення стану після 5-го дня лікування за відсутності діагностичних критеріїв ГБРС;

- загальна оцінка тяжкості симптоматики від 6 до 10 балів за шкалою Main Symptoms Severity (MSS): виділення з носа та їхній характер, закладеність носа, стікання виділень задньою стінкою глотки, лицевий біль, головний біль (0 – симптом відсутній; 1 – незначний прояв; 2 – помірний; 3 – сильний; 4 – дуже сильний);

- готовність і здатність пацієнта та/або батьків дотримуватися вимог протоколу дослідження;

- підписана інформована згода;

- відсутність критеріїв невключення.

Критерії невключення:

- застосування однієї з форм досліджуваних препаратів упродовж 30 днів до початку ГРС;

- діагноз алергічного РС;

- непереносимість препаратів;

- понад 14 днів від початку захворювання;

- тяжкий перебіг, що потребує госпіталізації або терапії антибактеріальними засобами (оцінка за MSS > 10 балів);

- наявність імунодефіцитних станів, хронічної патології й анатомічних аномалій остіомеатального комплексу, котрі можуть впливати на наслідок захворювання.

Критерії виключення:

- рішення пацієнта та/або батьків припинити участь у дослідженні й відкликати письмової інформованої згоди;

- втрата контакту з пацієнтом;

- індивідуальна непереносимість досліджуваного медичного виробу та базисної схеми лікування;

- виникнення в пацієнта серйозних та/або непередбачуваних побічних явищ/реакцій у ході дослідження;

- виникнення ускладнень основного захворювання, котрі, на думку лікаря, вимагають виключення пацієнта з випробування;

- недотримання пацієнтом процедур, передбачених протоколом дослідження.

В основну групу рандомізовано 50 пацієнтів, які отримували ендоназальну іригаційну терапію Аква Маріс® Екстра Стронг з моменту встановлення діагнозу ГРС та симптоматичне лікування комплексним фітопрепаратом BNO 1012 (*per os*).

У контрольну групу рандомізовано 50 пацієнтів, які отримували ендоназальну іригаційну терапію ізотонічним сольовим розчином із моменту встановлення діагнозу ГРС і симптоматичне лікування комплексним фітопрепаратом BNO 1012 (*per os*).

До основної групи ($n=50$) увійшли 25 (50,0%) хлопчиків і 25 (50,0%) дівчаток (середній вік – $8,16 \pm 1,72$ року); до контрольної ($n=50$) – 30 (60,0%) хлопчиків і 20 (40,0%) дівчаток (середній вік – $8,12 \pm 1,84$ року). Пацієнти обох груп були зіставні за статтю, віком, клінічними проявами захворювання ($p < 0,05$).

2.3. Втручання

Усі пацієнти від моменту рандомізації отримували терапію комплексним фітопрепаратом BNO 1012 (*per os*) і, за наявності показань, симптоматичні препарати (парацетамол). Пацієнтам контрольної групи додатково призначали терапевтичне зрошення порожнини носа ізотонічним сольовим розчином по 1-2 інстиляції в кожен ніздрю 3-4 р/добу. Пацієнтам основної групи додатково призначали терапевтичне зрошення порожнини носа назальним спреєм Аква Маріс® Екстра Стронг з однієї партії по 1-2 інстиляції в кожен ніздрю 3-4 р/добу. Аква Маріс® Екстра Стронг – назальний спрей гіпертонічного стерильного розчину морської води Адріатичного моря, що містить натуральні солі

та мікроелементи, в балоні з дозуючим пристроєм. Виробник – Jadran – Galenski Laboratorij D.D. (Хорватія). Медичний виріб зареєстрований в Україні та доступний без рецепта. Склад, виготовлення, упаковка та маркування медичного виробу відповідають принципам Належної виробничої практики та чинним регуляторним вимогам України. Детальний опис всіх аспектів якості та безпеки спрея Аква Маріс® Екстра Стронг є частиною відповідних характеристик продукту. В Україні затвердженими показаннями до застосування Аква Маріс® Екстра Стронг є необхідність розрідження та поліпшення відтоку густого слизу при набряку та закладеності носа, зменшення місцевого запального процесу та зниження ризику ускладнень при гострих і хронічних захворюваннях порожнини носа (риніти, синусити).

До участі в дослідженні були залучені практичні спеціалісти оториноларингологи зі стажем роботи не менш ніж 5 років.

2.4. Критерії ефективності

Усі дані оцінювалися напочатку дослідження і впродовж 10 днів (табл. 1).

Таблиця 1. Графік проведення обстежень										
V1			V2		V3					V10
день 0	день 1	день 2	день 3	день 4	день 5	день 6	день 7	день 8	день 9	день 10
Основна група										
Базисне лікування + Аква Маріс® Екстра Стронг										
Контрольна група										
Базисне лікування + ізотонічний сольовий розчин										
Примітки: V1 (день 0) – візит 1, скринінг, рандомізація, призначення лікування; V2 (день 3±1) – візит 2, оцінка стану пацієнта, можливе призначення антибіотиків; V3 (день 5±1) – візит 3, оцінка ефективності лікування, можливе призначення антибіотиків; V4 (день 10±1) – візит 4, оцінка ефективності лікування, закінчення лікування.										

Оцінку симптомів виконували лікарі та пацієнти. Лікарі в рамках кожного візиту оцінювали основні симптоми відповідно до шкали MSS (від 0 до 4 балів для кожного симптому): ринорея, закладеність носа, постназальне затікання, а також лицевий і головний біль. Крім того, пацієнти та їхні батьки щодня в щоденнику оцінювали скарги (ринорея, закладеність носа, стікання слизу задньою стінкою глотки, лицевий і головний біль) за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою.

На візитах 2-3 лікар визначав стан пацієнта згідно з критеріями оцінки та самооцінки та спільно з пацієнтом та/або його батьками приймав рішення щодо необхідності призначення антибактеріальної терапії. Тривалість спостереження пацієнта становила 10±1 день.

Головним критерієм ефективності були зменшення вираженості симптомів захворювання за MSS на кожному візиті порівняно з візитом 1, динаміка самооцінки симптомів ГРС, динаміка прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), частота призначень антибіотиків.

2.5. Розмір вибірки

Клінічне дослідження було сплановано, щоб отримати достовірний опис ефективності активного застосування *in vivo* спрею Аква Маріс® Екстра Стронг порівняно зі стандартним лікуванням у рамках методики відкладеного призначення антибактеріальних препаратів. Залежно від даних проведено кілька пробних описових і статистичних оцінок; відтак, біометрична оцінка розміру вибірки не потрібна. Однак, щоб гарантувати достатній розмір вибірки для аналізу отриманих даних, обрано розмір вибірки n=100. Пацієнтів розподіляли в співвідношенні 1:1.

2.6. Рандомізація

Клінічна частина рандомізованого дослідження була відкритою, без процедури засліплення. Суб'єкти із симптомами ГРС випадковим чином були розподілені для отримання одного з двох можливих методів лікування відповідно до базового списку рандомізації. Рандомізація виконувалася з використанням програмного забезпечення (StatSoft – генератор випадкових чисел). Рандомізації підлягав кожний пацієнт, який підписав інформовану згоду.

2.7. Статистичні методи

Для аналізу однорідності груп використовували методи описової статистики для відображення вихідного стану основної та контрольної груп (для кількісних параметрів – n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне та максимальне значення; для якісних параметрів – частота і частка у відсотках). Перевірку розподілу даних у групах відповідності стандартам проводили за кількісними параметрами за допомогою критерію Шапіро-Вілکا. Якщо дані в групах демонстрували нормальний розподіл за певними параметрами, групи порівнювали за цими параметрами за допомогою критерію Ст'юдента для незалежних вибірок. В іншому випадку (якщо розподіл даних відрізнявся від нормального) порівняння груп проводили за критерієм Манна-Вітні. Для категоріальних параметрів групи порівнювали за допомогою χ^2 -критерію Пірсона або точного критерію Фішера.

Для аналізу ефективності в кожній групі розраховували параметри описової статистики (n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне та максимальне значення) для всіх візитів відповідно до схеми обстеження пацієнтів.

Аналіз динаміки зазначених параметрів у кожній групі проводили методом двостороннього дисперсійного аналізу (ANOVA) за такою схемою: фактор «візит» є фіксованим (рівні: візит 1... візит n); фактор «суб'єкти» є випадковим.

Результати подальших візитів порівнювали з даними візиту 1 за допомогою контрастного аналізу з використанням простих контрастів.

Порівняння між групами в динаміці досліджуваних параметрів проводили за різницями dTi = (ТВізит n – ТВізит 1) оцінюваних параметрів за допомогою критерію Манна-Вітні.

Рівень довіри для критерію Шапіро-Вілка прийнято рівним 0,01, а для решти критеріїв – 0,05.

Аналіз значимості впливу терапії спреєм Аква Маріс® Екстра Стронг на зниження частоти прийому антибіотиків виконувався методом прогнозування на основі регресійного аналізу за допомогою нейронної мережі: оцінювалася ймовірність того, що аналізована (залежна) перемінна набуде значення за заданих значеннях факторів (моделюється лінійна комбінація факторів). У цьому випадку регресія розглядалася як окремий випадок нейромережі.

Аналіз було виконано за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS 22.0.

3. Результати

3.1. Досліджувана вибірка

Скринінг для участі в дослідженні пройшли 106 осіб. У дослідження було рандомізовано 100 амбулаторних пацієнтів віком 6-11 років (рис. 1).

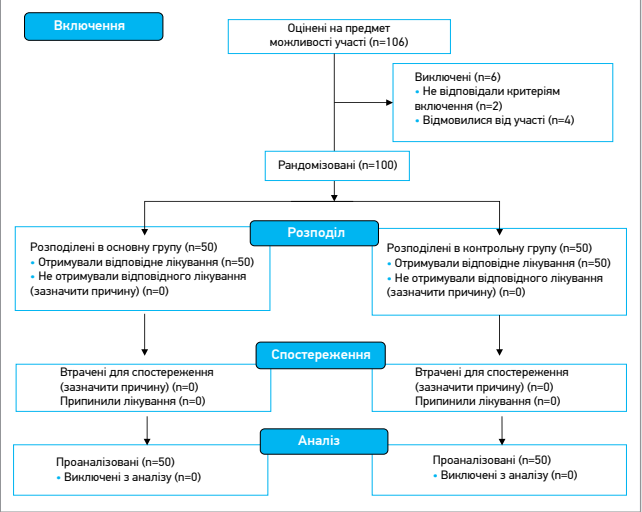


Рис. 1. Пацієнти, котрі пройшли скринінг і рандомізацію

Зі 106 відібраних пацієнтів 6 (5,6%) не включено до дослідження з причин невідповідності критеріям включення: вік поза зазначеним критерієм (n=2); небажання пацієнта та/або його батьків дотримуватися вимог протоколу (n=4). З-поміж 100 включених у дослідження пацієнтів 50 були рандомізовані в основну групу, решта 50 – у контрольну. Всі рандомізовані пацієнти (n=100; 100%) пройшли необхідні процедури відповідно до протоколу дослідження, їхні дані було включено до аналізу.

У таблиці 2 представлено розподіл пацієнтів обох груп за статтю: в основній групі з-поміж 50 пацієнтів 25 (25%) були хлопчики та 25 (25%) – дівчатка; у контрольній з-поміж 50 пацієнтів 30 (60%) були хлопчики, 20 (40%) – дівчатка.

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за статтю						
Стать	Основна група (n=50)		Контрольна група (n=50)		χ²	p
	n	%	n	%		
Чоловіча	25	50,0	30	60,0	1,010	0,3149
Жіноча	25	50,0	20	40,0		
Висновок зроблений за рівня значимості 0,05.						

Загалом за статевою ознакою сформовані групи були статистично однорідними.

У таблиці 3 подано розподіл пацієнтів обох груп за віком: середній вік пацієнтів основної групи становив 8,16±1,72 року, контрольної – 8,12±1,84 року. За віковим критерієм сформовані групи були статистично однорідними.

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів за віком					
Показ- ник	Група	Статистичні показники			
		n	M±SD	p	Однорідність груп*
Вік, років	Основна	50	8,16±1,72	0,911	Однорідні
	Контрольна	50	8,12±1,84		
* Висновок зроблений за рівня значимості 0,05.					

Загалом суттєвих відмінностей за демографічними характеристиками між пацієнтами основної та контрольної груп на вихідному рівні (день 1) не відзначалося.

3.2. Клінічні результати та оцінка

Типовими клінічними симптомами ГРС є виділення з носа (ринорея або постназальне затікання), закладеність/обструкція носа, лицевий біль і головний біль. У таблиці 4 представлена динаміка вираженості основних симптомів, які оцінювалися лікарем за 4-бальною шкалою, у пацієнтів основної та контрольної груп.

Таблиця 4. Вираженість симптомів у пацієнтів із ГРС у ході лікування за оцінкою лікаря							
Показник	Візит	Основна група			Контрольна група		
		n	M	SD	n	M	SD
Ринорея	V 1	50	2,52	0,65	50	2,48	0,65
	V 2	50	1,46	0,79	50	1,94	0,79
	V 3	50	0,6	0,70	50	1,12	0,77
	V 4	50	0,14	0,45	50	0,37	0,81
Закладеність носа	V 1	50	2,80	0,40	50	2,64	0,56
	V 2	50	1,30	0,76	50	1,80	0,95
	V 3	50	0,54	0,68	50	1,26	0,92
	V 4	50	0,16	0,51	50	0,52	1,03
Постназальне затікання	V 1	50	2,46	0,65	50	2,30	0,71
	V 2	50	1,10	0,74	50	1,68	0,96
	V 3	50	0,36	0,60	50	1,06	0,87
	V 4	50	0,08	0,27	50	0,38	0,85
Лицевий біль	V 1	50	1,40	1,31	50	1,46	1,27
	V 2	50	0,40	0,81	50	0,96	1,16
	V 3	50	0,14	0,61	50	0,54	0,84
	V 4	50	0,06	0,42	50	0,28	0,81
Головний біль	V 1	50	1,76	1,39	50	1,66	1,30
	V 2	50	0,30	0,84	50	1,08	1,19
	V 3	50	0,12	0,59	50	0,58	0,99
	V 4	50	0,06	0,42	50	0,38	0,99

При оцінці лікарем такого симптому, як виділення з носа (ринорея), обидві групи продемонстрували зіставні показники на візиті 1: 2,52 бала в основній групі та 2,48 – у контрольній. У ході лікування на візиті 2 відзначалося зменшення вираженості ринореї в пацієнтів обох груп: з 2,52 до 1,46 бала в основній групі та з 2,48 до 1,94 бала – в контрольній. На візиті 3 спостерігалось подальше зменшення ринореї в пацієнтів обох груп: до 0,6 бала в основній та до 1,12 – в контрольній. На візиті 4 вираженість ринореї становила 0,14 бала в пацієнтів основної групи та 0,81 бала – в учасників контрольної. При цьому в основній групі відзначалася тенденція до вираженішої регресії симптому.

У таблиці 5 представлено порівняльну оцінку вираженості оцінюваних лікарем основних симптомів у пацієнтів із ГРС в основній і контрольній групах у ході лікування (з використанням критерію Манна-Вітні). Порівняння вираженості ринореї на візиті 1 показує відсутність достовірних відмінностей між групами. Оцінка регресії симптому показує достовірні порівняно з візитом 1 відмінності між групами на візитах 2 і 3 (p<0,05) та недостовірну різницю на візиті 4 (p>0,05).

Таблиця 5. Динамка симптомів у пацієнтів із ГРС, оцінюваних лікарем з використанням критерію Манна-Вітні					
Показник	dTi	U-критерій Манна-Вітні	W-критерій Віл-коксона	Z	p*
Виділення з носа	V1-V1	1221,5	2496,5	-0,2	0,842
	V2-V1	858,0	2184,0	-3,203	0,001*
	V3-V1	882,5	2208,5	-2,957	0,003*
	V4-V1	1119,5	2445,5	-1,309	0,191
Закладеність носа	V1-V1	1090,0	2365,0	-1,447	0,148
	V2-V1	704,0	1979,0	-3,980	0,000*
	V3-V1	617,0	1892,0	-4,605	0,000*
	V4-V1	902,5	2177,5	-2,754	0,006*
Постназальне затікання	V1-V1	1100,5	2375,5	-1,14	0,254
	V2-V1	664,0	1939,0	-4,262	0,000*
	V3-V1	612,5	1887,5	-4,623	0,000*
	V4-V1	957,5	2232,5	-2,160	0,031*
Лицевий біль	V1-V1	1208,0	2483,0	-0,304	0,761
	V2-V1	963,5	2238,5	-2,157	0,031*
	V3-V1	1104,5	2379,5	-1,050	0,294
	V4-V1	1184,5	2459,5	-0,473	0,636
Головний біль	V1-V1	1203,5	2478,5	-0,329	0,742
	V2-V1	808,5	2083,5	-3,221	0,001*
	V3-V1	967,5	2242,5	-2,019	0,044*
	V4-V1	1036,0	2311,0	-1,521	0,128
Примітки: p – висновок зроблений за рівня значимості 0,05; * спостерігаються статистично достовірні відмінності між групами.					

В.І. Попович, д.м.н., професор, І.В. Кошель, д.м.н., професор, Івано-Франківський національний медичний університет; Л.І. Пілецька, Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня; Р.М. Орловська, Приватна дитяча поліклініка № 1, м. Івано-Франківськ

Багатоцентрове рандомізоване відкрите порівняльне дослідження ефективності назального спрею Аква Маріс® Екстра Стронг як симптоматичної терапії за відкладеного призначення антибіотиків у лікуванні гострого риносинуситу в дітей 6-11 років

Продовження. Початок на стор. 24.

При оцінці лікарем симптому закладеності носа на візиті 1 обидві групи продемонстрували зіставні за вираженістю показники: 2,80 бала в основній групі та 2,64 – у контрольній (різниця не достовірна) (табл. 4, 5). У ході лікування на візиті 2 відзначалося зменшення вираженості симптому закладеності носа в пацієнтів обох груп: з 2,80 до 1,30 бала в основній та з 2,64 до 1,80 – в контрольній. На візиті 3 спостерігалось подальше зменшення закладеності носа в пацієнтів обох груп: до 0,54 бала в основній та до 1,26 – в контрольній. На візиті 4 закладеність носа оцінювалася в 0,16 бала в пацієнтів основної групи та 0,52 бала в учасників контрольної (табл. 4). При порівняльній оцінці регресії цього симптому між групами за допомогою критерію Манна-Вітні відзначається достовірна різниця на візиті 2 ($p < 0,05$), натомість на візитах 3 і 4 достовірних відмінностей не зафіксовано ($p > 0,05$) (табл. 5).

При оцінці лікарем вираженості постназального затікання на візиті 1 обидві групи продемонстрували зіставні показники: 2,46 бала в основній групі та 2,30 – в контрольній (різниця не значима) (табл. 4, 5). У ході лікування на візиті 2 відзначалося зменшення вираженості постназального затікання в пацієнтів обох груп: з 2,46 до 1,10 бала в основній і з 2,30 до 1,68 – в контрольній. На візиті 3 спостерігалася подальша регресія постназального затікання в пацієнтів обох груп: до 0,36 бала в основній і до 1,06 – в контрольній. На візиті 4 вираженість постназального затікання становила 0,08 бала в пацієнтів основної групи та 0,38 бала в учасників контрольної групи. Мала місце тенденція до вираженішого зменшення симптому в основній групі (табл. 4). Порівняльна оцінка регресії постназального затікання між групами за допомогою критерію Манна-Вітні показала достовірну різницю на візиті 2 ($p < 0,05$), натомість на візитах 3 і 4 достовірних відмінностей не зафіксовано ($p > 0,05$) (табл. 5).

При оцінці лікарем вираженості лицевого болю на візиті 1 обидві групи продемонстрували зіставні показники: 1,40 бала в основній групі та 1,46 – в контрольній, різниця не достовірна (табл. 4, 5). У ході лікування на візиті 2 в пацієнтів обох груп відзначалося зменшення вираженості лицевого болю: з 1,40 до 0,40 бала в основній та з 1,46 до 0,96 – в контрольній. На візиті 3 спостерігалася подальша регресія вираженості цього симптому в пацієнтів обох груп: до 0,14 бала в основній та до 0,54 – в контрольній. На візиті 4 вираженість лицевого болю становила 0,06 бала в пацієнтів основної групи та 0,28 бала в учасників контрольної групи (табл. 4). Порівняльна оцінка зменшення лицевого болю між групами за допомогою критерію Манна-Вітні показала достовірну різницю на візиті 2 ($p < 0,05$), натомість на візитах 3 і 4 достовірних відмінностей не зафіксовано ($p > 0,05$) (табл. 5).

При оцінці лікарем вираженості головного болю на візиті 1 обидві групи продемонстрували зіставні показники: 1,76 бала в основній групі та 1,66 – в контрольній, різниця не достовірна (табл. 4, 5). У ході лікування на візиті 2 відзначалося зменшення вираженості головного болю в пацієнтів обох груп: з 1,76 до 0,30 бала в основній та з 1,66 до 1,08 – в контрольній. На візиті 3 спостерігалось подальше зменшення головного болю в пацієнтів обох груп: до 0,12 бала в основній та до 0,58 – в контрольній. На візиті 4 вираженість головного болю становила 0,06 бала в пацієнтів основної групи та 0,38 бала в учасників контрольної групи (табл. 4). Порівняльна оцінка зменшення вираженості головного болю між групами за допомогою критерію Манна-Вітні показала достовірні відмінності на візитах 2 і 3 ($p < 0,05$), натомість на візиті 4 достовірної різниці не зафіксовано ($p > 0,05$) (табл. 5).

Пацієнти 6-11 років самостійно або за допомогою батьків щодня оцінювали основні скарги за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою. Оскільки групи були однорідними за вираженістю основних симптомів на початку дослідження, було обчислено індивідуальні відмінності $dTi = T_{\text{день 2}} - T_{\text{день 1}}$, $T_{\text{день 10}} - T_{\text{день 1}}$ для кожного учасника та симптому. Подальше порівняння між групами проводилося за динамікою самооцінки основних симптомів ГРС (відмінності в dTi) з використанням критерію Манна-Вітні (табл. 6).

Згідно із самооцінкою, починаючи з 2-го дня лікування і до 8-го відзначалася суттєва різниця у зменшенні вираженості ринореї в пацієнтів основної групи порівняно з контрольною. На 9-10-й день різниці у вираженості ринореї була недостовірною (табл. 6).

Простежено динаміку самооцінки закладеності носа. В пацієнтів основної групи спостерігалось вираженіше

Таблиця 6. Порівняння динаміки самооцінки симптомів ГРС між групами з використанням критерію Манна-Вітні

Показник	dTi	U-критерій Манна-Вітні	W-критерій Вілкоксона	Z	p*
Ринорея	D2-D1	968,5	2243,5	-2,111	0,035*
	D3-D1	937,0	2212,0	-2,217	0,027*
	D4-D1	776,5	2051,5	-3,339	0,001*
	D5-D1	774,0	2049,0	-3,332	0,001*
	D6-D1	779,5	2054,5	-3,274	0,001*
	D7-D1	765,0	2040,0	-3,373	0,001*
	D8-D1	821,5	2096,5	-2,985	0,003*
	D9-D1	1016,5	2291,5	-1,628	0,103
	D10-D1	1066,0	2341,0	-1,281	0,200
Закладеність носа	D2-D1	836,0	2111,0	-3,079	0,002*
	D3-D1	730,5	2005,5	-3,655	0,000*
	D4-D1	526,0	1801,0	-5,056	0,000*
	D5-D1	595,0	1870,0	-4,562	0,000*
	D6-D1	606,0	1881,0	-4,476	0,000*
	D7-D1	591,0	1866,0	-4,581	0,000*
	D8-D1	687,0	1962,0	-3,918	0,000*
	D9-D1	825,5	2100,5	-2,955	0,003*
	D10-D1	1013,0	2288,0	-1,654	0,098
Постназальне затікання	D2-D1	1173,5	2448,5	-0,579	0,562
	D3-D1	940,0	2215,0	-2,178	0,029*
	D4-D1	838,5	2113,5	-2,877	0,004*
	D5-D1	801,5	2076,5	-3,139	0,002*
	D6-D1	784,0	2059,0	-3,25	0,001*
	D7-D1	714,5	1989,5	-3,736	0,000*
	D8-D1	950,5	2225,5	-2,078	0,038*
	D9-D1	1047,0	2322,0	-1,411	0,158
	D10-D1	1149,0	2424,0	-0,702	0,483
Лицевий біль	D2-D1	938,0	2213,0	-2,425	0,015*
	D3-D1	1023,5	2298,5	-1,632	0,103
	D4-D1	997,0	2272,0	-1,794	0,073
	D5-D1	1047,5	2322,5	-1,431	0,152
	D6-D1	1046,0	2321,0	-1,434	0,152
	D7-D1	1094,0	2369,0	-1,098	0,272
	D8-D1	1188,0	2463,0	-0,436	0,663
	D9-D1	1236,5	2511,5	-0,095	0,924
	D10-D1	1237,5	2512,5	-0,088	0,930
Головний біль	D2-D1	1121,5	2396,5	-0,928	0,353
	D3-D1	826,5	2101,5	-2,987	0,003*
	D4-D1	845,5	2120,5	-2,825	0,005*
	D5-D1	847,5	2122,5	-2,808	0,005*
	D6-D1	971,5	2246,5	-1,938	0,053*
	D7-D1	1050,5	2325,5	-1,389	0,165
	D8-D1	1128,0	2403,0	-0,848	0,396
	D9-D1	1156,5	2431,5	-0,65	0,516
	D10-D1	1170,5	2445,5	-0,553	0,580

Примітки: D – день; p – висновок зроблений за рівня значимості 0,05; * спостерігаються статистично достовірні відмінності між групами.

(достовірне) зменшення цього симптому з 2-го до 9-го дня. На 10-й день різниця у вираженості ринореї була недостовірною.

Порівняння між групами показників регресії постназального затікання (згідно із самооцінкою пацієнта) з використанням критерію Манна-Вітні показує достовірні відмінності починаючи з 2-го і до 8-го дня. На 9-10-й день різниця у вираженості цього симптому була недостовірною.

Самооцінка пацієнтами лицевого болю відображає значну різницю у вираженості симптому тільки на 2-й день. Від 3-го дня лікування і до 10-го різниці у вираженості лицевого болю була недостовірною. Самооцінка вираженості головного болю показує значну різницю між основною та контрольною групою з 2-го до 6-го дня. Починаючи із 7-го дня і до 10-го різниці між групами не є достовірною.

Відомо, що наявність такого симптому, як гіпертермія, є важливим критерієм оцінки тяжкості перебігу захворювання й одним з основних показань для прийому НПЗП. Нами проаналізовано динаміку тривалості прийому НПЗП. Враховувався день останнього прийому препарату (табл. 7).

Таблиця 7. Динаміка прийому системних НПЗП

Показник	Група	n	Середнє	U-критерій Манна-Вітні	W-критерій Вілкоксона	Z	p
Тривалість прийому НПЗП, днів	основна	50	2,34	1157,500	2432,500	-0,650	0,516
	контрольна	50	2,54				

Примітка: p – висновок зроблений за рівня значимості 0,05.

Як видно з представлених даних, динаміка прийому НПЗП в обох групах була зіставною.

На візиті 4 було проведено порівняння наслідків лікування ГРС між групами (рис. 2). З-поміж 50 пацієнтів основної групи одужали 46 (92,0%), натомість з-поміж 50 учасників контрольної – 42 (84,0%).

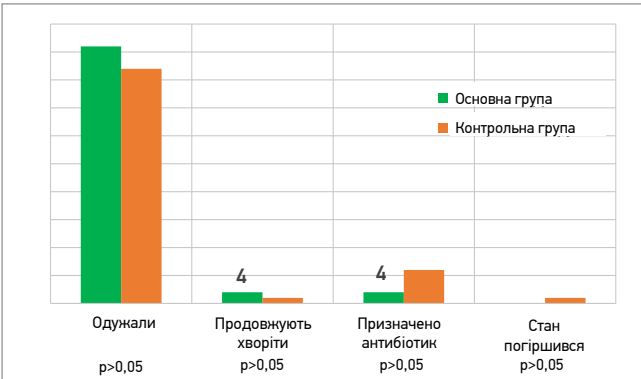


Рис. 2. Результати лікування на візиті 4

Різниця між групами була недостовірною – $p = 0,357$ ($> 0,05$). Продовжували хворіти 2 (4,0%) пацієнти основної групи та 1 (2,0%) учасник контрольної, мало місце погіршення стану в одного пацієнта контрольної групи. Різниця між групами в обох випадках була недостовірною – $p = 1,000$ ($> 0,05$).

Згідно з дизайном дослідження, на контрольних візитах проводилася комплексна оцінка стану пацієнта та приймалося рішення про необхідність призначення антибактеріальної терапії (рис. 2). Антибіотики було призначено 2 (4,0%) пацієнтам основної групи та 6 (12,0%) – контрольній. Різниця між групами була недостовірною – $p = 0,269$ ($> 0,05$).

За відсутності достовірної різниці між групами щодо призначення антибактеріальної терапії нами проведено аналіз тенденції застосування антибіотиків залежно від використання в схемі лікування спрею Аква Маріс® Екстра Стронг. Аналіз виконано за допомогою нейромережевого моделювання (рис. 3).

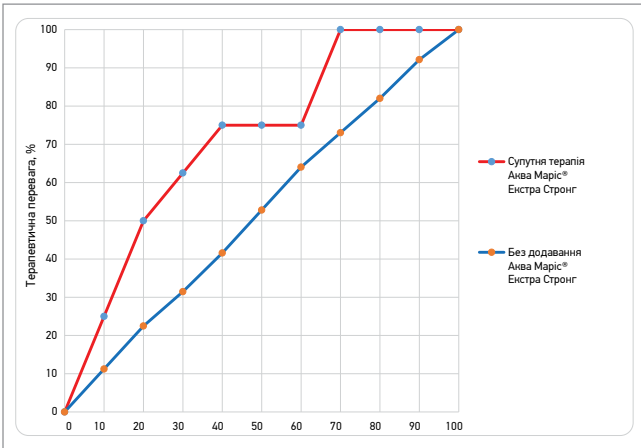


Рис. 3. Аналіз впливу призначення Аква Маріс® Екстра Стронг на зниження частоти прийому антибіотиків

Як видно з рисунка 4, застосування Аква Маріс® Екстра Стронг значно знизило частоту призначення антибіотиків в основній групі порівняно з контрольною.

3.3. Безпека та переносимість

Аналіз показав, що в усіх випадках лікування переносилося добре або дуже добре. Жодних побічних ефектів у ході лікування не було зареєстровано.

4. Обговорення

З-поміж усіх випадків ГРС частка ГБРС становить від 0,5 до 5% [2, 3]. Саме такої кількості хворих показано антибактеріальну терапію. Однак у разі ГРС антибіотики

призначаються в 4-9 разів частіше, ніж рекомендується [6]. З погляду застосування стратегії відкладеного призначення антибіотиків стартове лікування має бути дуже ефективним, особливо щодо великих симптомів ГРС – закладеності носа та слизово-гнійних виділень із носа [7]. За недостатньої ефективності стартової терапії при повторному огляді як лікарі завжди розглядають необхідність призначення антибіотиків, так і пацієнти або їхні батьки висловлюються на користь призначення антибактеріальної терапії [6].

Згідно з дизайном, до нашого дослідження включалися пацієнти з діагностичними критеріями гострого небактеріального РС, а вираженість симптомів між групами в перший день була зів'язаною ($p > 0,05$). У дослідженні було показано, що застосування гіпертонічного розчину морської води на додачу до стандартної терапії ГРС має доведений терапевтичний ефект із перших днів лікування.

Відповідно до оцінки лікарем великих симптомів ГРС, показник вираженості ринореї показує достовірне порівняно з візитом 1 зменшення на візитах 2 і 3 ($p < 0,05$) і недостовірну різницю між групами на візиті 4 ($p > 0,05$). При порівняльній оцінці зменшення закладеності носа та постназального затікання між групами відзначалися достовірні відмінності на візитах 2-4 ($p < 0,05$).

Спостерігалися також достовірні відмінності щодо самооцінки пацієнтом інтенсивності ринореї та закладеності носа вже на 2-й день і постназального затікання на 3-й день лікування ($p < 0,05$). Достовірні відмінності зберігалися до 9-10-го дня, тобто до закінчення лікування, коли різниця в показниках оцінки інтенсивності симптомів була недостовірною ($p > 0,005$).

Отже, при застосуванні іригаційної терапії гіпертонічним розчином морської води в пацієнтів основної групи порівняно з учасниками контрольної групи відзначалася достовірна терапевтична перевага щодо зменшення вираженості великих симптомів ГРС, як-от ринорея, закладеність носа та постназальне затікання, вже в перші дні лікування, коли ухвалюється рішення про відкладене призначення антибактеріальних препаратів.

Наші результати узгоджуються з даними, які показують доведений клінічний ефект застосування ізотонічного розчину для лікування гострих респіраторних інфекцій [13-15]. Однак у контексті нашого дослідження більшу цінність мають нечисленні дані щодо того, що іригаційна терапія ізотонічним розчином у дітей із ГРС забезпечує поліпшення носового дихання та зменшення кількості виділень із носа. Показники опитувальника самооцінки якості життя підтверджувалися даними обстежень, які фіксували зменшення набряку слизової оболонки та показників пікової назальної швидкості видиху [20, 21]. Цей клінічний ефект узгоджується з раніше отриманими даними про покращення реологічних властивостей назального слизу та стимуляцію мукоциліарного кліренсу під впливом ізотонічного розчину морської води [16-18]. У нашому дослідженні ці ефекти потенціюються додатковим застосуванням фітоекстракту BNO 1016, котрий має схожі властивості [7].

Один із важливих симптомів ГРС – біль, як головний, так і лицевий. При ГРС больовий синдром пов'язаний переважно з токсичною дією вірусів, набряком слизової оболонки приносних пазух і блокадою співів. У нашому дослідженні обидві групи продемонстрували зів'язані за вираженістю показники лицевого та головного болю як за оцінкою цих симптомів лікарем на візиті 1, так і за самооцінкою симптомів пацієнтами в 1-й день ($p > 0,05$). При порівняльній оцінці лікарем зменшення вираженості лицевого болю відзначалися достовірною різниця на візиті 2 ($p < 0,05$) і відсутність достовірних відмінностей на візитах 3 і 4 ($p > 0,05$); щодо зменшення вираженості головного болю мали місце достовірні відмінності на візитах 2 і 3 ($p < 0,05$) та відсутність таких на візиті 4 ($p > 0,05$).

Самооцінка пацієнтами лицевого болю показує достовірну різницю у вираженості симптому на 2-й день ($p < 0,05$). Від 3-го дня лікування і до 10-го різниця у вираженості симптомів була недостовірною ($p > 0,05$). Самооцінка вираженості головного болю відображає достовірну різницю між основною та контрольною групою з 2-го до 6-го дня. Починаючи із 7-го дня і до 10-го різниця між групами не є достовірною.

Менш виражену динаміку зменшення лицевого та головного болю порівняно з іншими симптомами ГРС можна пояснити мінімальним впливом ендоназального зрошення на стан слизової оболонки приносних пазух за цього захворювання. Проведені дослідження не показали статистично достовірного покращення показника рентгенографії навколосинусних пазух [20].

Отже, важливий і цікавий висновок проведеного дослідження полягає в тому, що застосування гіпертонічного розчину морської води Аква Маріс® Екстра Стронг у пацієнтів із ГРС забезпечує достовірне зменшення вираженості таких симптомів, як ринорея, постназальне затікання, закладеність носа, лицевий і головний біль, до першого контрольного візиту (візит 2) пацієнта ($p < 0,005$).

Як відомо, наявність больового синдрому в поєднанні з гіпертермією збільшує ймовірність необґрунтованого призначення антибактеріальних препаратів. У подібних випадках рекомендується призначення НПЗП. У дослідженні показано, що в пацієнтів основної та контрольної груп відсутня достовірна різниця в тривалості прийому НПЗП. Це дозволяє зробити висновок, що отримані результати в динаміці симптомів ГРС можна пояснити клінічними ефектами застосування назального спрею Аква Маріс® Екстра Стронг.

Згідно з дизайном, до нашого дослідження не включалися пацієнти з діагностичними критеріями ГРС, які потребують негайного призначення антибактеріальної терапії. Рішення про призначення антибіотиків приймалося після оцінки динаміки симптомів на візитах 2-3. У таких випадках антибактеріальна терапія вважалася обґрунтованою, оскільки лікування, призначене на візиті 1, не демонструвало достатньої ефективності. Антибактеріальну терапію було призначено 2 (4,0%) із 50 пацієнтів основної групи та 6 (12,0%) із 50 учасників контрольної групи. Така низька частота призначення відповідає чинним рекомендаціям щодо антибактеріальної терапії ГРС [2, 26]. Відзначалася тенденція до зменшення кількості призначень в основній групі, однак різниця між групами не є достовірною ($p > 0,05$). Невеликий обсяг вибірки пацієнтів не дозволив зробити статистично достовірні висновки за допомогою стандартних статистичних методик. Тому було проведено аналіз тенденції призначення антибіотиків за допомогою нейромережевого моделювання. Показано, що застосування назального спрею Аква Маріс® Екстра Стронг значно знизило частоту призначення антибіотиків в основній групі порівняно з контрольною.

Відтак, важливий висновок проведеного дослідження полягає в тому, що застосування гіпертонічного розчину морської води в пацієнтів із ГРС знижує необхідність проведення антибактеріальної терапії в рамках стратегії відкладеного призначення антибіотиків. Водночас, згідно з даними літератури, необґрунтована антибактеріальна терапія призначається набагато частіше, ніж необхідно [6]. Доведена висока ефективність лікування ГРС з погляду помітного зменшення вираженості симптомів у перші дні дозволить ширше реалізовувати стратегію відкладеного призначення антибіотиків і в багато разів знизити кількість необґрунтованих призначень антибактеріальних препаратів при першому зверненні пацієнта.

Дизайн передбачав порівняльне дослідження, що не дозволило здійснити плацебо-контроль. Однак порівняння проводилося між групами, які отримували лікування відповідно до клінічних рекомендацій, тому терапевтичний ефект можна вважати аналогічним [2, 26]. У зв'язку із цим всі відмінності в результатах лікування можна віднести за рахунок клінічних ефектів гіпертонічного розчину морської води Аква Маріс® Екстра Стронг, оскільки за характеристиками групи були зіставні.

5. Висновки

Було показано, що додавання призначення гіпертонічного розчину морської води до стандартної симптоматичної терапії BNO 1012 забезпечує суттєвий клінічний ефект у перші дні лікування ГРС. Порівняно з контролем достовірно зменшуються клінічні симптоми захворювання. Терапевтичний ефект у перші дні лікування зменшує необхідність призначення антибактеріальних препаратів. Включення медичного виробу до схеми лікування може бути рекомендовано пацієнтам із ГРС у рамках стратегії відкладеного призначення антибіотиків.

У подальших дослідженнях доцільно вивчити ефективність медичного виробу в пацієнтів із бактеріальним РС.

Список літератури знаходиться в редакції.

Popovych V.I., Koshel I.V., Piletska L.I. et al. Multicenter, randomized, open-label, comparative study of the effectiveness of nasal spray Aqua Maris Extra Strong as a symptomatic therapy in the technology of delayed antibiotic prescription in the treatment of acute rhinosinusitis in children aged 6-11 years. American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery. Available online 25 September 2022.



АКВА МАРИС®

Сила Адріатичного моря в зручних упаковках

ПРИ ЗАСТУДІ ТА ГРВІ



СПЕЦІАЛЬНА ЛІНІЙКА З ДОДАТКОВИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ



Інформація виключно для фахівців охорони здоров'я. Реклама виробів медичного призначення АКВА МАРИС®, сертифікат відповідності № UA.TR.126753 1906102 від 03.06.2019 р. Виробник: «Ядран-Галенський Лабораторій д.д.» Хорватія. Представництво в Україні: вул. Лаврська, 16, м. Київ, 01015, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044) 377 54. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкціями та проконсультуйтеся з лікарем.



ЦЕРАКСОН® САШЕ

ЦИТИКОЛІН

ПІДВИЩУЄ ЙМОВІРНІСТЬ
ПОВНОГО ВІДНОВЛЕННЯ
ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ¹

Схема дозування:

1 САШЕ

(1000 мг цитиколіну)

1-2 РАЗИ НА ДОБУ

6 ТИЖНІВ²



**сила доведеної нейропротекції
В КОЖНОМУ КОВТКУ¹**

1. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke. 2002;33:2850-2857.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цераксон®.

Діюча речовина: citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори, засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропні засоби. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів, що сприяє покращенню функцій мембран, у тому числі функціонуванню іонообмінних насосів і нейрорецепторів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитиколін має протинабрякові властивості, тому зменшує набряк мозку. У пацієнтів із черепно-мозковою травмою цитиколін прискорює відновлення і зменшує тривалість та інтенсивність посттравматичного синдрому. Цитиколін поліпшує рівень уваги та свідомості, когнітивні та неврологічні розлади, пов'язані з ішемією головного мозку, сприяє зменшенню проявів амнезії. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу; черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки; когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або будь-яких інших компонентів препарату. Підвищений тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Дуже рідко Цераксон® може викликати побічні реакції: галюцинації, головний біль, запаморочення, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, диспное, нудоту, блювання, діарею, алергічні реакції, озноб, набряки, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, екзантему, вертіго. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П. МОЗ України:** UA/4464/01/01, UA/4464/01/02, UA/4464/02/01, UA/4464/03/01. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість лікарського засобу Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. E-mail: AE.Ukraine@takeda.com. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

10.2022

C-APROM-UA/CITI/0145



М. Святкевич, П. Гриб, відділення експериментальної фармакології, Медичний науково-дослідний інститут ім. М. Моссаковського, Польська академія наук, м. Варшава, Польща

Цитиколін для підтримки пам'яті в людей старшого віку

Старіння характеризується розвитком широкого спектра патологій, проте традиційно його розглядають як природний процес, а отже, не як хворобу. Коли старіння не ускладнюється неврологічними або психіатричними захворюваннями, когнітивні функції не порушуються, але сповільнюються. Зокрема, в осіб середнього та похилого віку помітно погіршується пам'ять та її складові, що вважаються фізіологічними. Майже кожен суб'єктивно відчуває певне погіршення пам'яті зі старінням, що проявляється, серед іншого, як подовження часу, необхідного для запам'ятовування нової інформації та пригадування інформації, яку згадували раніше. Частим аспектом вікової недостатності людської пам'яті є погіршення епізодичної пам'яті, тобто пам'яті щоденних подій, які можна чітко висловити або вигадати (наприклад, час, географічне розташування, пов'язані емоції та інша контекстна інформація). Підтримку або зменшення втрати одного чи кількох когнітивних процесів, пов'язаних із пам'яттю, вважають сприятливим фізіологічним ефектом.

Цитиколін – загальна назва речовини, ідентичної цитидин-5'-дифосфохоліну (ЦДФ-холіну), природному метаболіту, який присутній у невеликих кількостях у кожній живій клітині та відіграє вирішальну роль у синтезі клітинних фосфоліпідів. ЦДФ-холін з екзогенного джерела, відомий як цитиколін, використовують у медицині з 1970-х років як рецептурний препарат із нейропротекторною дією, показаний при різних хронічних і гострих неврологічних захворюваннях (наприклад, хворобі Паркінсона, інсульті, травмах головного і спинного мозку, глаукомі).

У людини цитиколін після прийому всередину добре всмоктується і швидко розщеплюється на холін і цитидин. Це призводить до помітного підвищення рівня холіну в крові, тоді як цитидин швидко перетворюється на уридин. Далі холін й уридин потрапляють у клітини людського тіла та приєднуються до відповідних метаболічних шляхів. За аналогією з терміном «проліки», який використовують у фармації для опису сполуки, що метаболізується в організмі з утворенням активної речовини, цитиколін можна називати «пронутрієнтом», котрий в організмі людини виробляє холін і уридин як «активні нутрієнти».

Протягом десятиліть медичного використання стало очевидним, що застосування цитиколіну не пов'язане з будь-якими значними побічними ефектами і жодних протипоказань до його використання ніколи не було зазначено. Майже ідеальна переносимість цитиколіну, яку спостерігали в клінічних дослідженнях, була підтверджена результатами субхронічних токсикологічних експериментів. У різних дослідженнях пацієнти отримували щоденні дози цитиколіну до 2 г парентерально або перорально.

Клінічні дослідження з оцінки впливу цитиколіну на пам'ять у загалом здорових осіб середнього та старшого віку

Серед випробувань цитиколіну в осіб із початково нормальною когнітивною функцією варті уваги

проспективні інтервенційні дослідження, в яких оцінювали вплив препарату на показники пам'яті та відповідний радіологічний корелят пам'яті (лейкоареоз).

Плацебо-контрольоване дослідження Р.А. Spiers і співавт. (1996) проводилося за участю загалом здорових чоловіків і жінок віком від 50 до 85 років. Критеріями виключення були, серед іншого, наявність активних медичних, неврологічних або психіатричних захворювань та оцінка за короткою шкалою психічних функцій (MMSE) >26 балів із можливих 30.

Дослідження складалося з двох етапів. Перший етап був рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, під час якого учасники приймали плацебо або цитиколін по 500 мг 2 р/день протягом 3 міс. Пацієнти, які отримували цитиколін, мали значно вищі середні концентрації холіну в плазмі крові, ніж суб'єкти, котрі отримували плацебо. Крім того, пацієнти групи цитиколіну з відносно неефективною пам'яттю продемонстрували тенденцію до покращення стандартизованого показника функції пам'яті. На другому етапі підгрупа учасників із відносно неефективною пам'яттю отримувала цитиколін 1000 мг 2 р/день або плацебо протягом 2 міс із 10-денним періодом «вимивання»; при цьому було чітко підтверджено покращення вербальної пам'яті після прийому цитиколіну.

У плацебо-контрольованому перехресному дослідженні Х.А. Alvarez і співавт. (1997) пацієнтам старшого віку (середній вік – 66 років) без деменції цитиколін призначали в добовій дозі 500 або 1000 мг перорально протягом 4 тиж. Вплив лікування на продуктивність пам'яті оцінювали за допомогою нейропсихологічних тестів, які визначали наступні завдання пам'яті: пригадування слів, розпізнавання слів, негайне пригадування та відстрочене пригадування об'єктів, а також розпізнавання об'єктів. Після 4 тиж лікування цитиколіном було відмічено покращення у 2 із 5 завдань пам'яті, а саме у пригадуванні слів ($p < 0,02$) і відстроченому пригадуванні об'єктів ($p < 0,001$).

У дослідженні L. Feng і співавт. (2017) для дослідження впливу цитиколіну на показники роботи мозолистого тіла (з'єднує ліву і праву півкулі головного мозку) в пацієнтів з лейкоареозом використали дифузійну тензорну візуалізацію (ДТВ). Цей метод дозволяє кількісно описати патерни дифузії молекул води в білій речовині мозку, які пов'язані з мікродеталлями архітектури тканин, як-от цілісність мієліну. В основній групі пацієнти приймали цитиколін 600 мг/день протягом року, тоді як контрольна група препарат не отримувала. Кількісну ДТВ трьох частин мозолистого тіла проводили під час рекрутування та після одного року лікування цитиколіном. Порівняно з результатами, отриманими на початку випробування, через рік у хворих контрольної групи спостерігалось збільшення середньої дифузійності (MD) і зниження фракційної анізотропії (FA) в усіх трьох частинах, що свідчить про прогресування патології. У пацієнтів, які отримували цитиколін, також спостерігалось зниження FA, але в усіх трьох частинах воно було помітно меншим, ніж у контрольній групі. Прийом цитиколіну протягом одного року забезпечував стабільні значення MD, і цей ефект чітко відрізнявся від такого в контрольній групі. Отримані дані свідчать про те, що в пацієнтів із лейкоареозом цитиколін може зменшувати пошкодження аксонів і мієліну та сприяти відновленню мозолистого тіла.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Е. Nakazaki і співавт. (2021) визначали вплив перорального прийому цитиколіну на пам'ять у загалом здорових людей із віковими порушеннями пам'яті. Чоловіків і жінок віком від 50 до 85 років рандомізували для прийому плацебо або цитиколіну 500 мг/день протягом 12 тиж. Когнітивні показники оцінювали на початку та в кінці втручання за допомогою комп'ютеризованих тестів, розроблених і валідованих Кембриджським університетом. Ці тести оцінюють оперативну пам'ять, короткочасну просторову пам'ять, короткочасну словесну пам'ять, епізодичну пам'ять, вибіркочуву увагу та стійку увагу. Порівняно з тими, хто приймав плацебо, учасники групи цитиколіну продемонстрували значне покращення епізодичної пам'яті та загальної пам'яті. Автори дійшли висновку, що їхні результати збігаються з двома попередніми дослідженнями, які свідчать про позитивний вплив цитиколіну на пам'ять у людей середнього та старшого віку.

Вплив цитиколіну на пам'ять у пацієнтів із хронічними неврологічними захворюваннями

Цитиколін є добре вивченим як рецептурний препарат для лікування неврологічних захворювань – як гострих (ішемічний інсульт, черепно-мозкова травма), так і хронічних (деменція, хвороба Паркінсона).

Остання версія Кокранівського огляду цитиколіну для лікування когнітивних і поведінкових розладів, пов'язаних із хронічними церебральними захворюваннями у людей похилого віку, включила аналіз 14 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень у пацієнтів із симптомами починаючи від розладів пам'яті до легких судинних когнітивних порушень, судинної або сенільної деменції. Результати продемонстрували користь цитиколіну для пам'яті та поведінки. Відношення шансів для загального покращення після активного лікування порівняно з плацебо становило 8,89 ($p < 0,001$), що вказує на досить сильний ефект препарату. Важливо, що ефективність цитиколіну суттєво відрізнялася від ефекту плацебо незалежно від патогенезу церебрального розладу. Це свідчить, що позитивний вплив цитиколіну на пам'ять не залежить від типу основної патології головного мозку, а відповідальний механізм, ймовірно, є таким самим, як і в людей похилого віку без когнітивних порушень.

Продовження на стор. 30.

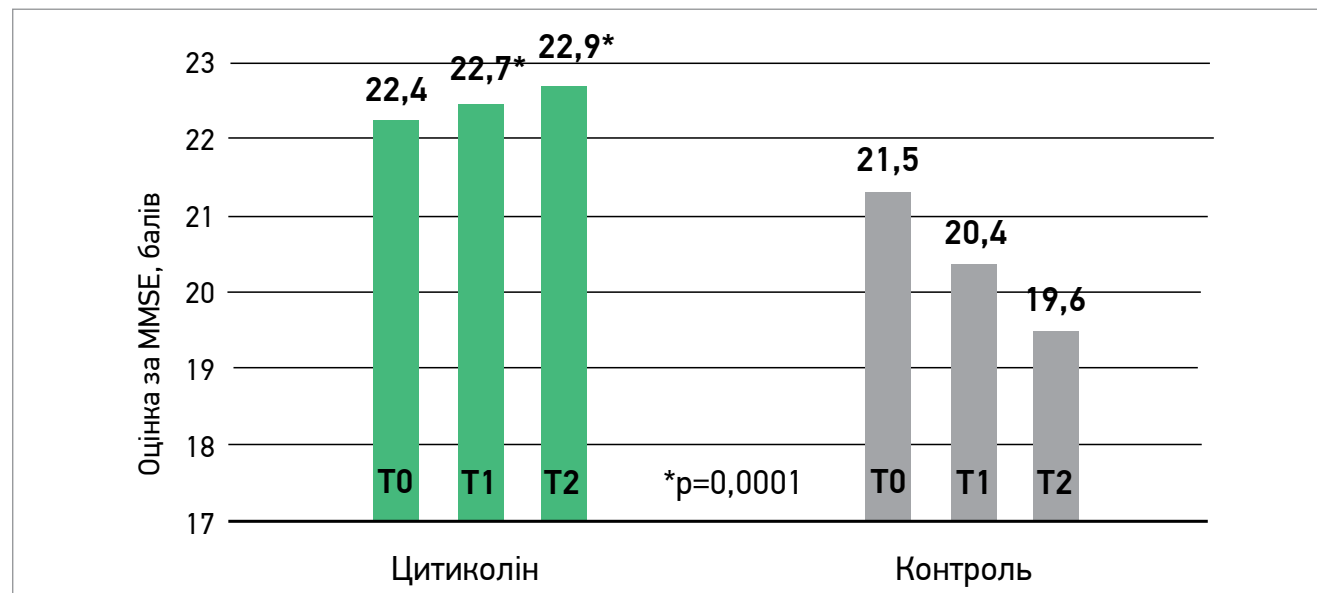


Рис. Ефективність Цераксону при судинних когнітивних порушеннях: дослідження IDEALE

Примітки: T0 – початково; T1 – через 3 міс; T2 – через 9 міс.

Цитиколін для підтримки пам'яті в людей старшого віку

Продовження. Початок на стор. 29.

Окрім даних, розглянутих у вищезгаданому Кокранівському аналізі, у 2013 році були опубліковані результати італійського відкритого багатоцентрового дослідження IDEALE. Його метою було оцінити ефективність і безпеку перорального цитиколіну в людей старшого віку з легкими судинними когнітивними порушеннями. У дослідженні взяли участь 349 пацієнтів, з яких 265 (122 чоловіки та 143 жінки) приймали цитиколін, а решта 84 його не отримували (контрольна група). Критеріями включення були вік не менше 65 років, суб'єктивні скарги на пам'ять, кількість балів за MMSE не менше 21 (вказує на легкий ступінь когнітивних порушень) і нейрорадіологічні докази ураження судин головного мозку. Унікальність цього дослідження полягає в тому, що лікування проводилося протягом 9 міс – довше, ніж у більшості попередніх випробувань.

Результати показали, що пацієнти, які отримували цитиколін, мали незмінні показники MMSE (22,4±4 на початку; 22,7±4 через 3 міс та 22,9±4 через 9 міс), тоді як у контрольній групі спостерігалось погіршення показника MMSE (21,5±6,9 на початку; 20,4±6,6 через 3 міс та 19,6±6,3 через 9 міс) (рис.). Різниця між групами була статистично незначущою на початку дослідження, але досягла високої значущості як через 3, так і через 9 міс дослідження (p<0,0001).

Таблиця. Докази позитивного впливу цитиколіну на пам'ять у когнітивно нормальних людей середнього та старшого віку

Рівні доказів	Головні результати
Епідеміологічні / когортні дослідження	Реципрокний зв'язок між доступністю холіну та ефективністю пам'яті
Фундаментальні / експериментальні дослідження	Цитиколін є ефективним джерелом біодоступного холіну та цитидину / уридину
Концептуальні дослідження в людей	Цитиколін покращує MPC- та MPT-біомаркери головного мозку
Інтервенційні дослідження в людей	Цитиколін позитивно впливає на людську пам'ять

ВИСНОВКИ

Провідні світові ринки зараз переповнені сотнями дієтичних добавок, призначених для зміцнення здоров'я мозку та покращення когнітивних здібностей. Такі продукти призначені для людей похилого віку, які страждають від погіршення когнітивних функцій, а також для здорових дорослих, які прагнуть покращити чи підвищити продуктивність пам'яті або запобігти погіршенню когнітивних функцій. Багато авторів вказують на те, що цим «прискорювачам пам'яті» не варто довіряти, оскільки наукові докази, що стоять за ними, неадекватні, дослідження суперечливі та неточні, а багато досліджень мають методологічні недоліки.

Водночас позитивний вплив цитиколіну на людську пам'ять є обґрунтованим на різних рівнях – від фундаментальних й експериментальних випробувань до епідеміологічних і клінічних досліджень (табл.), що дозволяє впевнено рекомендувати цей препарат для підтримки пам'яті в людей середнього і старшого віку як зі збереженою когнітивною функцією, так і з хронічними неврологічними захворюваннями.

Список літератури знаходиться в редакції.

Świątkiewicz M., Grieb P. Citicoline for Supporting Memory in Aging Humans. *Aging and Disease*. Early access date: September 22, 2022. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2022.0913>

Переклав з англ. Олексій Терещенко

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Т.В. Юдіна, к.м.н., доцент кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету

За даними досліджень, всі, хто переносять стан війни, чи то бійці, чи то цивільні, біологічно старіють на 10 років або навіть більше. І цей процес відбувається на тлі загального постаріння населення. Так, станом на 2021 рік в Україні частка людей віком 60 років і старше становила 24% порівняно з 16% дітей віком до 16 років. Для протидії цій тенденції створена парадигма здорового старіння – розвиток і підтримка функціональних можливостей, необхідних людині для благополучного життя в літньому віці.

Біологічне старіння лише слабо пов'язане з віком людини в роках – не існує «типової» літньої людини. Хоча деякі варіації в стані здоров'я літніх людей відображають їхню генетичну спадковість, більшість із них пов'язана з їхнім фізичним та соціальним середовищем, а також впливом цього середовища на їхні можливості та поведінку щодо здоров'я. Важливо, що ці фактори починають впливати на старіння з дитинства. Це означає, що літня людина з неблагополучного середовища найімовірніше матиме погане здоров'я і рідше матиме доступ до послуг і догляду, які можуть їй знадобитися.

В осіб старшого віку формується особлива своєрідна структура психічного укладу за рахунок погіршення образного мислення, зниження сили, врівноваженості, концентрації та рухомості основних нервових процесів, уповільнення психомоторних реакцій. Утім, нові дані вчених із Нідерландів вказують на те, що люди, які досягають «сторічної вікової межі», можуть зберегти свої когнітивні процеси у здоровому стані, навіть якщо їхній мозок має ознаки хвороби Альцгеймера.

Ці перспективи випливають із дослідження, у якому взяли участь 340 людей, котрі досягли сторічного віку. Вчені оцінили їх усіх як «когнітивно здорових» – 79 учасників повернулися на повторне когнітивне тестування після 19 міс. Когнітивні процеси учасників виглядали так, ніби вони були на 30 років молодшими: здатність приймати рішення, будувати плани та виконувати їх, зосередження на конкретних завданнях – все це вони виконували успішно. Навіть ті, у кого була генетична схильність до підвищеного ризику розвитку хвороби Альцгеймера, змогли вдало пройти тести. Дослідники зробили висновок, що люди з когнітивною стійкістю здатні накопичувати високі рівні пошкодження мозку, уникаючи появи клінічних симптомів. Тобто вони мають когнітивний резерв, який дозволяє їм уникати шкідливих наслідків при потенційних патологічних змінах мозку.

Багато досліджень показали, що фактори способу життя можуть сприяти когнітивній стійкості. Серед них – отримання якісної освіти; вибір професій, що мають справу зі складними фактами і набором даних; правильне харчування, активне дозвілля та спілкування з іншими людьми, а також регулярні фізичні тренування. Останні не просто покращують приплив крові до центральної нервової системи, а й потовщують кору й збільшують об'єм головного мозку, включно із зонами, пов'язаними з когнітивними функціями.

Підраховано, що модифікація 12 факторів ризику може запобігти або відстрочити до 40% випадків деменції. Такими факторами є менша освіта, порушення слуху, депресія, обмежені соціальні контакти, артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіподинамія, куріння, цукровий діабет, надмірне вживання алкоголю, травми голови і забруднення повітря.

Багато з цих факторів мають судинний характер, тобто підвищують ризик розвитку інсульту. Один епізод інсульту асоціюється з когнітивним зниженням, що відповідає приблизно 7,9 року когнітивного старіння. Відновлення функцій після інсульту залежить від адекватної нейрогенеративної, яка складається з нейрогенезу (утворення нових нейронів) та нейропластичності (розвиток нових відростків, утворення нових синапсів).

Вікове когнітивне зниження також пов'язане зі зміною синаптичної пластичності. Із віком загальне розгалуження дендритів не зменшується, проте значно знижується щільність дендритних шипиків. Водночас відхилення від норми в морфології дендритних шипиків тісно пов'язане з деякими психічними розладами, розумовою відсталістю, наркоманією, гіпоксією й ішемією, епілепсією. За деяких нейродегенеративних захворювань, особливо за когнітивних порушень, як-от хвороба Альцгеймера чи хвороба Паркінсона, кількість і форма дендритних шипиків змінюється до того, як спостерігають загибель нейронів.

На сьогодні наявні дослідження, які свідчать про можливість корегувати кількість дендритних шипиків при різноманітних патологічних станах. Зокрема, ці ефекти продемонстровані для цитиколіну (Цераксону), який складається з двох молекул: дисфосфохоліну та цитидину.

Дифосфохолін реалізує мембраностабілізуючий ефект цитиколіну: відновлює активність Na⁺/K⁺-АТФази клітинної мембрани, знижує активність фосфоліпази А2, бере участь у синтезі фосфатидилхоліну, впливає на утворення вільних жирних кислот, підтримує синтез ацетилхоліну, збільшує вміст норадреналіну й дофаміну в нервовій тканині.

Своєю чергою, головним ефектом цитидину є підвищення нейропластичності завдяки значному збільшенню розгалуженості дендритів і щільності шипиків пірамідальних нейронів. Крім того, він гальмує апоптоз, посилює ангіо-, нейро-, гліо- та синаптогенез, підтримує модуляцію нейротрансмітерів.

Ефективність Цераксону при судинних когнітивних порушеннях підтверджена клінічно, зокрема в багатоцентровому італійському дослідженні IDEALE.

Іншим препаратом, який позитивно впливає на нейропластичність, є Актовегін. Дослідження *in vivo* показали, що при церебральній ішемії Актовегін збільшує кількість нейронів, що вижили, в зоні гіпокампа – частини головному мозку, яка відповідає за пам'ять і нейрогенез. Клінічні дослідження також показали значне покращення когнітивних функцій, які отримували Актовегін у гостру фазу ішемічного інсульту, зі стійким позитивним ефектом після припинення лікування.

Наявність експериментальних і клінічних досліджень Актовегіну й Цераксону стали підставою для включення цих препаратів у Канадські рекомендації з постінсультної реабілітації (2019) як засобів із доведеною ефективністю, котрі покращують когнітивну функцію й попереджають розвиток деменції.

Лікування депресивного розладу

У сучасному світі депресія є одним із найпоширеніших психічних розладів. Прояви захворювання зумовлюють негативні наслідки як на психологічному, так і на соматичному рівні, а тяжка депресія може стати причиною суїциду. Вагоме зниження якості життя хворих та сильне навантаження на економічну і медичну системи країни зумовлюють актуальність цього захворювання. Про сучасні стандарти діагностики та методи лікування депресивного розладу в своїй доповіді на міжнародній неврологічній конференції «XIV Нейросимпозіум» розповів професор Allan H. Young.

За підрахунками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2019), глобальна поширеність депресії склала 279,6 млн, що вже на той момент робило її одним із найчастіших психічних розладів, які можна зустріти в практиці психіатра. Для прикладу: в 1990 році поширеність складала лише 170,8 млн осіб. Пацієнти з депресивним розладом в анамнезі мають значно меншу частоту працевлаштування, ніж у загальній популяції. Так, серед осіб віком 25-64 роки з наявною тривалою депресією лише половина була працевлаштована порівняно із 77% працевлаштованих осіб без наявного депресивного розладу, що, безперечно, є сильним ударом по економіці. Наприклад, через високий рівень безробіття серед хворих на депресію в Європейському Союзі економічні втрати становлять >176 млрд євро за рік, що одно- значно відображається на загальній якості життя населення.

В Україні депресія є найактуальнішою проблемою серед усіх психічних розладів. Наприклад, доведено, що українці страждають на це захворювання значно частіше, ніж жителі країн Європейського Союзу, при цьому велика кількість хворих залишається «за лаштунками» через нерозпізнаний легкий або межовий депресивний розлад лікарями загальної практики.

Зрозуміло, що пандемія COVID-19, воєнні дії мають негативний вплив на психіку людини, вагомо підвищуючи схильність до розвитку депресивного розладу. За даними 2021 року, наслідком коронавірусної пандемії стало збільшення поширеності депресії на 53,2 млн випадків. Установлено, що деякі пацієнти після перенесеного інфекційного захворювання мають вищу схильність до розвитку тривожного розладу та тяжкої депресії, зокрема жінки, пацієнти молодого віку й люди зі слабшою імунною системою. Саме тому недовідними є передбачення вчених, які вважають, що великий депресивний розлад стане лідируючою патологією до 2030 року (щонайменше з боку психологічних захворювань).

Цікаво, що попри статистичне зростання хворих на депресію пандемія спричиняла зменшення мотивації пошуку лікаря в пацієнтів із наявним або межовим депресивним розладом. Це свідчить про те, що істинна поширеність розладу значно перевищує надані ВООЗ показники. Крім того, через неможливість планового лікування з причини перепрофілювання психіатричних відділень в інфекційній сумарно збільшилася кількість пацієнтів із гострими станами (в контексті депресії – спробами самогубства).

Основними клінічними симптомами депресії є:

- знижений настрій, який не залежить від зовнішніх обставин;
- ангедонія – нездатність людини отримувати задоволення від діяльності, яка зазвичай є для неї приємною;

- швидка втомлюваність;
- почуття провини та власної непотрібності;
- порушення сну (безсоння або гіперсонія – патологічна сонливість);
- зміна апетиту та невмотивована зміна маси тіла;
- негативні переконання щодо себе чи відносин з оточенням;
- втрата уваги та здатності до концентрації;
- суїцидальні думки.

Всі вищезазначені симптоми містяться в сучасних рекомендованих діагностичних критеріях – DSM-5 та МКХ-10.

Для встановлення діагнозу депресивного розладу в пацієнта повинні бути наявні хоча б 1 (DSM-5) або 2 (МКХ-10) ключові

симптоми за їхньої тривалості в хворого впродовж щонайменше 2 тиж. Після встановлення діагнозу вирішується питання про оптимальну терапевтичну стратегію для хворого.

Основними лікарськими засобами для лікування депресії на фармацевтичному ринку є антидепресанти. Широкий спектр цих препаратів дозволяє в індивідуальному порядку обрати кращий препарат для пацієнта, досягнувши клінічної ефективності від лікування. Однак не завжди відповідь на лікарські засоби може бути адекватною. Неадекватну відповідь на лікування визначають за наявності:

- залишкових симптомів (втома, безсоння, набір маси тіла, ангедонія, психосоматичні симптоми тощо);
- функціональних порушень з боку шлунково-кишкового тракту й інших систем органів.

Насправді неадекватна відповідь на лікування депресії не є рідкістю в практиці психіатра. Проте резидуальні симптоми вагомо знижують якість життя пацієнта та його комплаєнс щодо призначеної терапії, через що вони мають вищий ризик рецидиву захворювання і менший час до його настання порівняно з іншими хворими.

Залишкові явища та функціональні порушення внаслідок неадекватної терапії корегуються фармакологічно, але навіть при їхньому зникненні пацієнт може не відчувати себе вилікованим (попри клінічні критерії ремісії). Саме тому обов'язково необхідно поцікавитися в хворого про його психологічний стан і відчуття ефекту від проведеного лікування.

Одним із видів неадекватного ефекту від лікування є розвиток резистентності – відсутності відповіді на ≥ 2 антидепресанти, які призначаються протягом рекомендованого періоду часу та в достатніх терапевтичних дозах. Дослідження STAR*D виявили, що загалом 67% пацієнтів досягають ремісії при використанні антидепресантів. Однак із кожним кроком терапії частота хворих із ремісією знижувалася, а ризик рецидиву та резистентність до терапії збільшувалися. Так, лише 15% пацієнтів після 2 антидепресантів досягали ремісії у разі подальших кроків консервативної терапії, але в майже 70% з них вона була нестабільною і спричиняла рецидив захворювання.

Залежно від перебігу розрізняють 5 стадій резистентної депресії:

- стадія I:** відсутність відповіді хоча б на 1 антидепресант, який застосовується для лікування депресивного розладу;

- стадія II:** стадія 1 + відсутність відповіді на 2 антидепресанти;
- стадія III:** стадія 2 + відсутність відповіді на трициклічні антидепресанти;

- стадія IV:** стадія 3 + відсутність відповіді на інгібітори MAO;
- стадія V:** стадія 4 + відсутність відповіді на курс білатеральної електрошокової терапії.

Діагноз резистентної депресії встановлюється на основі анамнезу пацієнта щодо неефективності попереднього лікування та його клінічної симптоматики. Також деякі лікарі використовують модель Maudsley; вона оцінює основні симптоми, тривалість та тяжкість епізодів депресії пацієнта, а також кількість неуспішних курсів терапії. Ця модель є достатньо легкою для клінічної оцінки стану хворого, однак не враховує психосоціальних стресорів, функціональних порушень, коморбідних патологій тощо, через що не надає змоги оцінити повну картину захворювання та застосувати оптимальний підхід до лікування.



A.H. Young

З огляду на те що резистентність до певного препарату зазвичай характерна для тривалого перебігу захворювання, а не для гострого процесу, останнім часом, окрім резистентної депресії, використовують термін тяжкої для лікування депресії – DTD (difficult to treat depression); він є переосмисленням резистентного депресивного розладу. Концепт DTD ураховує загальний стан пацієнта, середовище життя та перебіг його депресивних епізодів упродовж тривалого часу, надаючи в такий спосіб змогу лікарю розпізнати як гостре афективне порушення, так і рецидив хронічного розладу. Підхід до лікування хворого за моделлю DTD є ціліснішим і спрямований не лише на досягнення ремісії, а й на усунення стресових чинників та коморбідних патологій, які впливають на перебіг депресивного розладу. Саме тому наразі підходить до лікування DTD застосовують і для резистентної депресії.

Отже, алгоритм діагностики резистентної до лікування депресії має такий вигляд:

- ✓ оцінити загальний стан пацієнта;
- ✓ підтвердити первинний психіатричний діагноз;
- ✓ оцінити адекватність попереднього лікування;
- ✓ підтвердити прихильність до попереднього лікування;
- ✓ розглянути варіант фармакогенетичного тестування чи моніторингу аналізу крові;
- ✓ оцінити коморбідні психіатричні розлади, які погіршують або імітують депресивний епізод і потребують лікування;
- ✓ оцінити недиагностовані загальномедичні захворювання, що можуть зумовити депресію;
- ✓ оцінити поточні стресові фактори, які потребують корекції.

Основні цілі лікування резистентної депресії – підтримання асимптоматичного стану пацієнта, повернення його до преморбідного функціонального стану та мінімізація побічних ефектів від проведеного курсу терапії. Під час обрання оптимальної терапії необхідно звертати увагу на досягнення високого комплаєнсу за рахунок довірливих взаємовідносин із пацієнтом, а також на його індивідуальні вподобання.

Так, переваги хворого певному виду лікування (фармако-/психотерапії чи їхній комбінації) має достовірний прямий вплив на сумарну ефективність проведеної терапії, тому під час розробки терапевтичної стратегії варто заздалегідь обговорити можливі варіанти лікування з пацієнтом, адже часом вони можуть не відповідати навіть на доказові методи терапії через їхнє незрозуміння або неприйняття як ефективних.

Підвищення чутливості пацієнтів до терапії при резистентній депресії досягають такими методами:

- збільшення дози призначених ліків;
- оптимізація поточної терапії для виключення псевдорезистентності;
- аугментація та/або ескалація лікування іншим препаратом;
- комбінація терапії з іншим препаратом (наприклад, комбінація мінтазепіну з інгібіторами зворотного захоплення серотоніну);
- заміна поточного лікування на іншу монотерапію.

Однак, хоча вищезазначені методики часто застосовуються в практиці психіатра, їхня доказовість залишається обмеженою, а результат не завжди дозволяє досягти потрібного клінічного ефекту. В такому випадку можливим є застосування нефармакологічних методів, основними з яких є:

- *когнітивно-поведінкова терапія*, що достовірно покращує ефективність лікування депресивного розладу, особливо в сукупності з фармакотерапією;
- *білатеральна електрошокова терапія*, котра є ефективним методом лікування резистентної депресії та вважається золотим стандартом її нефармакологічного лікування у Великій Британії;
- *стимуляція блукального нерва*, яка широко застосовується в Німеччині, проте її ефективність та доцільність призначення потребують подальших досліджень;
- *транскраніальна магнітна стимуляція та магнітно-судомна терапія*, котрі є перспективними методами, але наразі застосовуються рідко через недостатню кількість доказових даних щодо їхнього застосування.

Широкий спектр можливостей фармакологічного та нефармакологічного лікування резистентної депресії дозволяє комбінувати різноманітні методики, досягаючи бажаної клінічної відповіді на терапію і ремісії захворювання. Впровадження та використання наявних на сьогодні можливостей лікування дозволить значно ефективніше надавати допомогу хворим із депресивним розладом, що покращуватиме як їхній індивідуальний стан, так і загальну якість життя населення загалом.

Підготував **Євгеній Ботаневич**

Що таке великий депресивний розлад?

Рекомендації МКХ-10

Чи має пацієнт щонайменше 2 з таких симптомів:

1. Знижений настрій
2. Втрата інтересу та задоволення
3. Зниження енергії, що призводить до швидкої втомлюваності та меншої щоденної активності

Іншими поширеними симптомами є:

Зниження концентрації та уваги

Знижена самооцінка

Думки про самошкодження чи суїцид

Почуття провини та нікчемності

Песимістичні погляди щодо майбутнього

Порушення сну

Знижений апетит

Помітна втома після незначних зусиль

Наявність симптомів щонайменше протягом останніх 2 тижнів

Критерії DSM-5

Чи має пацієнт хоча б один із таких симптомів:

1. Відчуття пригніченості, зниженого настрою та безнадії
2. Зниження інтересу чи задоволення від діяльності, яка зазвичай приємна

Якщо пацієнт має хоча б один ключовий симптом, перевірте наявність додаткових симптомів:

Порушення сну

Знижений або підвищений апетит

Втома / втрата енергії

Збудження або загальмованість

Низька концентрація

Відчуття нікчемності

Суїцидальні наміри або дії

Рис. Діагностика депресивного розладу згідно із критеріями DSM-5 та МКХ-10

Здоров'я України

31

Стрес, когнітивні порушення та хронічна ішемія головного мозку: як розірвати хибне коло?

Проблема впливу на організм (насамперед на головний мозок) фактора гострого та хронічного стресу наразі є однією з провідних у медицині загалом; у вітчизняній медичній практиці в сучасних умовах вона набуває особливого значення як у медичному, так і в медико-соціальному сенсі, що безпосередньо зачіпає сферу професійної діяльності різних фахівців – неврологів, кардіологів, гастроентерологів, пульмонологів, ендокринологів, психіатрів тощо, а також лікарів-інтерністів широкого профілю й сімейних лікарів. Особливе місце приділяється впливу хронічного стресу в патогенезі т. зв. хвороб цивілізації – психосоматичної та цереброваскулярної патології, а також неврозів [6, 9, 16]. Поєднує згадані форми патології первинність ураження центральної нервової системи (ЦНС) на всіх рівнях структурно-функціональної організації мозку – від молекулярного до системного з подальшим розвитком дисрегуляції внутрішніх органів, центрального та периферичного кровообігу, тому хвороби цивілізації також належать до категорії дисрегуляторної патології.

Важливо підкреслити, що вплив хронічного стресу на головний мозок зачіпає як нейромедіаторний баланс загалом (тобто механізми центральної регуляції), так і нейрометаболічні процеси на рівні окремих нейронів, а також спричиняє зміни трофічних та пластичних процесів у ЦНС і, зрозуміло, порушення мозкового кровообігу.

В основі переважної більшості клінічних проявів впливу фактора стресу на ЦНС (особливо в осіб літнього віку) лежить хронічна ішемія головного мозку (ХІГМ).

Ішемія – недостатнє надходження крові до мозку внаслідок судинного спазму, закупорки судини тромбом або емболом чи атеросклеротичного ураження. Зменшення надходження крові до мозку є безпосередньою причиною гіпоксії – дефіциту кисню, необхідного для діяльності нейронів, мозкових структур і ЦНС загалом, що зумовлює 3 основні й фундаментальні типи порушень функцій мозку, – клітинні (нейрональні), системні (нейромедіаторні) та судинні, а це є основою зниження адаптаційних можливостей ЦНС, формування основних клінічних синдромів при цереброваскулярних захворюваннях:

- 1) загальноомозкові порушення (втрата свідомості, головний біль, запаморочення);
- 2) вогнищеві неврологічні порушення (розлади руху та чутливості);
- 3) когнітивні порушення (пам'ять, увага, орієнтація);
- 4) психоемоційні порушення (тривожність, депресія).

Одним із клінічних синдромів, розвиток яких найтісніше пов'язаний із дією хронічного стресу, є синдром когнітивного дефіциту. Саме когнітивні розлади на ґрунті ішемії – один із найбільш ранніх проявів стресового впливу на ЦНС загалом, а також вони суттєво впливають на якість життя та соціальне функціонування пацієнтів. Саме тому можливість комплексної корекції ішемії головного мозку (вазотропна дія) та спричинених нею когнітивних порушень (ноотропна дія) – це основне завдання в сучасних умовах у практиці як невролога, так і сімейного лікаря.

Одразу необхідно підкреслити, що розвиток вищезазначених порушень не є одномоментним процесом. Певний час усі зміни в судинному руслі, метаболізмі нейронів і нейромедіаторному балансі ще не проявляють себе на нозологічному рівні, розвиваються поступово та лише на конкретному етапі свого розвитку маніфестують у вигляді тієї чи іншої форми цереброваскулярної патології (транзиторні ішемічні атаки, гострий інсульт, ХІГМ). Водночас формується т. зв. хибне коло, тобто дія хронічного стресу погіршує уже наявні доклінічні когнітивні та/або судинні розлади, які своєю чергою стають додатковим потужним стресогенним фактором.

Саме на етапі, коли накопичення порушень у діяльності органів і систем на молекулярному та біохімічному рівнях унаслідок впливу процесу старіння, стресу чи конкретного патологічного фактора ще не виявилось у вигляді того чи іншого захворювання, але для цього вже створені всі передумови, тобто на етапі передхвороби, спрямований фармакологічний вплив може бути особливо ефективним. Згідно з одним із формулювань, фармакопрофілактика – це цілеспрямований довготривалий прийом лікарського засобу з метою захисту від постійного патологічного впливу (фізичної, хімічної, біологічної чи соціальної природи) або попередження вікових змін організму, здатних спричинити розвиток конкретних захворювань [3]. Саме таке поняття фармакопрофілактики відкриває перспективи максимально широкого використання цієї стратегії у практичній медицині.

Серед інструментів фармакотерапії, а також профілактики зазначеної групи захворювань основну роль відіграють ноотропи та вазотропні засоби.

Сьогодні ноотропи – єдина група фармакологічних засобів зі спрямованою нейрометаболічною дією. В їх основі лежать два принципові ефекти – вплив на інтелектуально-мнестичні функції та нейропротекторний вплив [2, 4, 19] за рахунок реалізації багатосторонньої (мембраностабілізуючої, антиоксидантної, нейропластичної, антигіпоксичної, нейромедіаторної) нейротропної дії.

Ноотропи покращують когнітивні функції, пам'ять, регулюють психосоматичні та психоемоційні взаємини, гальмують розвиток стрес- і вік-залежних змін у ЦНС. Окрім того, чимало з них тією або іншою мірою впливають на процеси кровопостачання мозку, тобто мають унікальну комплексну нейротропну дію.

В основі ефектів вазотропних препаратів лежить прямий вплив на судинну стінку. Низка лікарських засобів цієї групи має спрямовану дію щодо судин головного мозку. Під впливом вазотропів спостерігається вазодилатація або ж реалізується комплексна вазорегуляторна дія, що усуває явища судинного спазму; нормалізуються в'язкість крові, киснева транспортна функція еритроцитів, покращується метаболізм у судинній стінці. Отже, вазотропи мають певною мірою і ноотропний ефект, покращують обмінні процеси в нейронах і чинять фармакопрофілактичну дію.

Головним критерієм вибору лікарського засобу в зазначеній ситуації є застосування препарату з комплексною, збалансованою, рівноефективною ноотропною і вазотропною дією.

Одними з найсвоєрідніших і перспективних інструментів фармакотерапії та фармакопрофілактики стрес-залежних

когнітивних порушень функцій ЦНС при дії хронічного стресу й ХІГМ слід назвати препарати гінкго, відомі в народній східній медицині з найдавніших часів; як офіційно затверджені лікарські засоби їх почали застосовувати лише з 1960-х рр. За порівняно невеликий відрізок часу в результаті численних експериментальних досліджень було виявлено багато сторін їхнього унікального й комплексного механізму дії та доведено клінічну ефективність за широкого кола патологічних процесів [1, 4, 5, 8, 12, 14, 20]. Слід наголосити, що це стосується лише еталонних препаратів гінкго з максимальним ступенем очищення рослинної сировини й таких, що оптимально поєднують ефективність та безпеку при застосуванні.

Основні біологічні ефекти зазначених препаратів пов'язані з наявністю в їхньому складі флавонових глікозидів, терпенлактонів (гінкголіди, білобалиди), проантоціанідинів і органічних кислот. Ці препарати поєднують у собі нейро-, геро- та стрес-протекторний потенціал, а також мають такі основні фармакологічні ефекти:

- антиоксидантний;
- мембраностабілізуючий;
- нейромедіаторний;
- нейротрофічний;
- вазотропний (вазорегуляторний та антиагрегантний).

Однак важливо наголосити, що механізми реалізації зазначених ефектів суттєво відрізняються від більшості інших ноотропних і вазотропних засобів (пірацетаму, ніцерголіну, вінпоцетину, цинаризину тощо) комплексністю, збалансованістю, фізіологічністю. Аналізу механізмів реалізації цих ефектів присвячено низку вичерпних публікацій [1, 4, 10, 19].

Водночас саме можливість досягнення поєданого ноотропного та вазотропного ефектів у найширшому значенні цього терміна далеко не завжди повною мірою усвідомлюється навіть фахівцями-неврологами, а тим паче лікарями загальної практики.

І тут слід нагадати, що препарати гінкго мають спрямований протекторний вплив на розвиток усіх основних ланок ішемічного каскаду, що лежить в основі стрес-залежних когнітивних порушень:

- стимуляція транспорту кисню як і крові до нейронів, так і на внутрішньонейрональному рівні;
- активація дихального ланцюга мітохондрій;
- стимуляція накопичення АТФ у нейронах;
- ослаблення вираженості лактацидозу;
- активація транспорту й утилізації глюкози;
- антиоксидантна дія;
- нейротрофічна дія (активація синтезу нейротрофінів);



С.Г. Бурчинський

• нейромедіаторна дія (активація холінергічних процесів у корі та гіпокампі) [1, 2, 12].

Отже, препаратам гінкго властивий увесь комплекс потенційних ефектів ноотропних засобів, а його широта перевершує аналогічні ефекти більшості хімічно синтезованих препаратів цієї групи.

Однак для препаратів гінкго характерна й унікальна вазотропна дія: вазорегуляторна та реологічна ефекти.

Найважливішою особливістю регуляції судинного тону під впливом препаратів гінкго є нормалізація процесів мікроциркуляції, тобто ланки мозкової гемодинаміки, найтісніше пов'язаної з нейрометаболічними процесами й одночасно найбільш схильної до процесів старіння. Цей екстракт активує кровообіг у мозку насамперед на рівні артерій і капілярів, зменшує капілярну проникність та формування периваскулярного набряку. Специфічна особливість препаратів гінкго – здатність підвищувати венозний тонус, що відрізняє ці препарати від переважної більшості вазотропних засобів. У результаті активуються і надходження, і відтік крові в тканинах головного мозку, зменшуються прояви циркуляторної гіпоксії, покращується живлення нервових клітин.

Такі препарати також сприяють нормалізації реологічних властивостей крові за рахунок стабілізуючого впливу на мембрани еритроцитів і пригнічення фактора агрегації тромбоцитів, що виявляється в наявності антитромботичного ефекту. Отже, вазотропна дія екстракту гінкго за широтою та різноманітністю перевершує таку в багатьох препаратів аналогічного типу дії [15].

Саме препарати гінкго максимально відповідають критеріям вибору інструмента вищезазначеної лікувальної стратегії – комплексної ноотропної та вазотропної фармакотерапії, а також фармакопрофілактики, що дозволяє забезпечити необхідну широту нейрометаболічної, нейромедіаторної, судинної дії.

Численні клінічні дослідження екстракту гінкго повністю підтверджують його унікальний клініко-фармакологічний потенціал.

У результаті проведеного комплексу клінічних випробувань, виконаних у різних форматах, було виявлено насамперед своєрідну фармакопрофілактичну дію екстракту гінкго в осіб із легкими й помірно вираженими когнітивними порушеннями на ґрунті вікових змін та/або хронічного стресу, на тлі артеріальної гіпертензії, церебрального атеросклерозу. Згадані засоби покращують усі компоненти когнітивної сфери (орієнтація, увага, обробка інформації, логічне мислення, пам'ять). Ці ефекти поєднуються з поліпшенням психоемоційного статусу, усуненням немотивованих коливань настрою, підвищенням загального самопочуття, самооцінки та якості життя [8, 12, 14, 20].

Важливо підкреслити, що всі зазначені ефекти виявляються і в пацієнтів із різними формами порушень мозкового кровообігу – як при початкових проявах, верифікованих за допомогою доплерографії, так

і за наявності ХІГМ 1-2 ступеня, де особливо актуальним є поєднання ноотропної та вазотропної дії [7], при цьому екстракт гінкго не просто покращує психічний та фізичний стан, а перешкоджає подальшому прогресуванню зазначених змін ЦНС при ХІГМ, тобто має виражений фармакопрофілактичний нейрогеропротекторний потенціал, чим вигідно відрізняється від багатьох інших засобів ноотропного та вазотропного типу дії.

На особливу увагу заслуговують ефекти екстракту гінкго при серйозніших проявах когнітивного дефіциту – синдромі помірних когнітивних розладів (ПКР) і різних формах деменції – хворобі Альцгеймера, а також судинної деменції.

Так, за різних форм деменції та синдрому ПКР згадані засоби при курсовому застосуванні протягом 6-12 міс суттєво зменшували когнітивний дефіцит (за даними шкал ADAS-Cog, CGI, SCAG тощо), покращували загальний стан і соціальну активність, а також нормалізували параметри ЕЕГ (альфа-ритм) [7, 11, 18]. Дуже важливою обставиною є виявлена здатність цих засобів при тривалій терапії (до 1 року) суттєво уповільнювати розвиток когнітивного дефіциту [11, 21], тобто наявність реального фармакопрофілактичного ефекту. В клінічній практиці в разі судинних когнітивних порушень та судинної деменції була також підтверджена здатність екстракту гінкго покращувати церебральну макро- і мікроциркуляцію, венозний відтік, нормалізувати параметри системи згортання крові [5, 7].

Крім того, навіть відносно нетривалий курс лікування екстрактом гінкго (3 міс) при різних типах деменцій покращував контактність пацієнтів, усував депресивну та тривожну симптоматику, підвищував соціальну активність тощо [18], при цьому важливо підкреслити, що зазначені ефекти досягаються лише в разі застосування курсу лікування високодозовими формами екстракту гінкго за добової дози 240 мг [21].

У рамках великого метааналізу останніх рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень при лікуванні всіх типів деменції було виявлено достовірну перевагу екстракту гінкго над плацебо, а також зіставну ефективність з інгібіторами ацетилхолінестерази (ІАХЕ) в забезпеченні поліпшення проявів когнітивного дефіциту [13].

Сьогодні екстракт гінкго може розглядатися як інструмент вибору в терапії синдрому ПКР, важливий компонент комбінованої терапії хвороби Альцгеймера та судинної деменції I-II стадій, в комплексі заходів у рамках реабілітаційного періоду інсульту, а також як невід’ємна складова фармакологічної нейропротекції в умовах хронічного стресу [14, 20]. Наразі екстракт гінкго внесено до багатьох міжнародних та національних (Австрія, Чехія, Німеччина, Швейцарія, Велика Британія, Китай) протоколів лікування синдрому ПКР, хвороби Альцгеймера та судинної деменції [14]. Така однаковість у країнах з різними традиціями та підходами до лікування когнітивних порушень і в принципі до проблеми ХІГМ якнайкраще свідчить про величезну доказову базу ефективності цього засобу в корекції функцій ЦНС.

Важливим результатом усіх вищезгаданих досліджень стало встановлення винятково високої безпеки екстракту гінкго, зіставної з плацебо. Цей засіб значно перевищує за цим критерієм майже всі препарати нейропротекторного типу дії. Побічні ефекти спостерігалися вкрай рідко та проявлялися лише у вигляді незначних диспепсичних розладів, головного болю, шкірних алергічних реакцій. Крім того, екстракт гінкго практично позбавлений ризику передозування та потенціалу міжлікарської взаємодії, що дозволяє безпечно застосовувати його в рамках поліпрагмазії, практично неминучої за наявності супутньої соматичної патології, а також у пацієнтів похилого віку [17].

Як відомо, дія препаратів гінкго характеризується чітко вираженою дозозалежністю [10]. Водночас на особливу увагу заслуговує той факт, що безпека фармакотерапії препаратами гінкго не пов’язана з дозою, а визначається винятково ступенем очищення лікарської сировини. Було показано, що численні препарати гінкго та гінкгомісні дієтичні добавки з недостатнім ступенем очищення лікарської сировини здатні (особливо за супутніх інвазивних діагностичних чи хірургічних втручань або при природній схильності до кровотеч різної локалізації) спричиняти розвиток серйозних геморагічних ускладнень внаслідок токсичної дії надлишкових концентрацій гінкго-кислот. Спеціально проведені рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження високих терапевтичних доз стандартизованого високоочищеного екстракту гінкго (до 240 мг/добу)

не виявили підвищення ризику будь-яких ускладнень у процесі лікування [15].

Одним з найвідоміших та найпопулярніших препаратів гінкго в Україні є Білобіл, що містить стандартизований високоочищений екстракт гінкго. Унікальною характеристикою Білобілу є наявність у нього трьох дозових форм: Білобіл (40 мг екстракту гінкго), Білобіл Форте (80 мг екстракту гінкго) та Білобіл Інтенс (120 мг екстракту гінкго), що дозволяє максимально індивідуалізувати процес лікування залежно від клінічного стану пацієнта, наявності супутньої патології, особливостей комбінованої терапії тощо. Особливо слід наголосити на актуальності для загальноклінічної та неврологічної практики високодозової форми Білобіл Інтенс, що надає змогу суттєво розширити можливості препаратів гінкго в лікуванні різних форм когнітивних порушень при збереженні оптимальних стандартів

безпеки, що визначаються максимальним ступенем очищення лікарської сировини.

Насамкінець слід зазначити, що актуальність стрес-залежних когнітивних і цереброваскулярних порушень найближчими роками невпинно зростає як у нашій країні, так і в світі загалом (як це спостерігається з різними формами деменцій, зокрема з хворобою Альцгеймера, яку вже називають чумою ХХІ століття). Саме тому подальші розробка й обґрунтування фармакотерапевтичних і профілактичних стратегій нейрота стреспротекторного впливу залишаються серед провідних задач сучасної медицини. Саме препарати гінкго можуть бути одним з оптимальних ключів до виходу із замкнутого кола стрес-залежних, вікових та патологічних змін функцій головного мозку в патогенезі розвитку хвороб цивілізації.

Список літератури знаходиться в редакції.

Білобіл®

Покращений кровообіг для здоров'я мозку!

- ➔ **Покращує мозковий кровообіг**
- ➔ **Забезпечує мозок киснем і глюкозою**
- ➔ **Сприяє нормалізації медіаторних процесів у ЦНС**
- ➔ **Нормалізує обмін речовин у клітинах**

UA/1234/01/01

UA/1234/01/03

Білобіл Інтенс, Білобіл Форте, Білобіл.
БІЛОБІЛ® ІНТЕНС 120 мг капсули по 120 мг, по 10 капсул у блістері, капсули по 80 мг, по 10 капсул у блістері, БІЛОБІЛ® ФОРТЕ капсули по 80 мг, по 10 капсул у блістері, БІЛОБІЛ®. Містить сухий екстракт листя гінкго білоба капсули по 40 мг; по 10 капсул у блістері. Засоби, що застосовуються при деменції. Гінкго дволопате. Код АТХ N06D X02.

Система органів	Дуже часто	Часто	Частота невідома
Кров і лімфатична система			Крововиливи (шлунково-кишкові, в очі, у мозок)
Імунна система			Реакції гіперчутливості (алергічний шок)
Нервова система	Головний біль	Запаморочення	
Шлунково-кишковий тракт		Діарея, абдомінальний біль, нудота, блювання	
Шкіра та підшкірна клітковина			Алергічні шкірні реакції (еритема, набряки, свербіж та висип)

Інформація призначена для використання медичними та фармацевтичними працівниками.
Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.
За додатковою інформацією звертатися до ТОВ «КРКА Україна», адреса: вул. Старонаводницька, 13, оф. 127, п/с 42, Телефон + 380 44 354 26 68.

С.А. Сапа, к.м.н., начальник відділення гнійної хірургії, полковник медичної служби, хірург вищої категорії,
М. Грабовець, ординатор передового хірургічного відділення, капітан медичної служби, НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Застосування медичного виробу Аплікус (гідрогель метилкремнієвої кислоти зі сполуками міді) в лікуванні хірургічної інфекції бойової травми

Хірургічна інфекція бойової травми – сукупність нозологічних форм, які з'являються внаслідок дії багатофакторного ураження і супроводжуються формуванням ділянок некрозу як морфологічного субстрату травми, а також загальною реакцією організму на тканинному (місцеві форми інфекційних ускладнень), органо-системному (вісцеральні форми ускладнень) та організовому (генералізація процесу – сепсис) рівнях.

Вогнепальна рана характеризується наявністю зони первинного некрозу, ділянки молекулярного струсу, первинною та вторинною девіацією раневого каналу, а також наявністю в рані сторонніх тіл. З огляду на наявність вищезазначених факторів у лікуванні поранених з вогнепальною травмою, яка ускладнилася гнійним запаленням, застосовується концепція ранньої первинної хірургічної обробки, подальших етапних хірургічних санацій та відтермінування первинного шва.

Всі вогнепальні поранення супроводжуються мікробною контамінацією. З моменту виникнення поранення і до проведення первинної хірургічної обробки в рані переважає первинна «вулична» флора (зазвичай грампозитивна). Через 1-2 доби після виконання первинної хірургічної обробки

мікробний пейзаж рани змінюється появою госпітальних штамів, а з кінця 1-го тижня перебування в лікувальному закладі переважають полірезистентні госпітальні штами. Саме тому в своїй роботі ми віддавали перевагу не етіологічному фактору (мікробному), а саме патогенетичній ланці. Застосовували механічну санацію рани (етапні хірургічні обробки) в поєднанні з фізичною складовою (ультразвукова кавітація) та хімічним впливом на мікробний фактор (пульс-лаваж).

Клінічний випадок

Поранений військовослужбовець І, 38 років, був госпіталізований до відділення гнійної хірургії Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» 11.09.2020 р. зі скаргами

на біль та набряк у ділянці кукси лівого стегна, біль у ділянці вогнепальної рани лівої сідниці.

Діагноз: поєднана вибухова травма (07.09.2022 р.). Нагноєна кукса в/3 лівого стегна. Вогнепальне сліпе осколкове поранення лівої сідничної ділянки з ушкодженням прямої кишки.

З анамнезу відомо, що поранення хворий отримав унаслідок підриву транспортного засобу на міні в зоні бойових дій.

Дані об'єктивного дослідження: при надходженні стан хворого був тяжким, стабільним. Пацієнт має астеничну будову тіла. Свідомість ясна. Температура тіла – 37,4 °С. Шкіра та видимі слизові блілого кольору з ціанотичним забарвленням. Язик сухий з білим нашаруванням. Дихання самостійне – ЧДР 18-20/хв, перкуторно ясний легеневиий звук, аускультативно в легенях дихання жорстке. Серцеві тони приглушені, ритмічні, чисті. Гемодинаміка стабільна, АТ – 110/70 мм рт. ст. Пульс – 98 уд./хв. Сатурація кисню – 97% при диханні атмосферним повітрям, ЦВТ – 160 мм водн. ст. Живіт симетричний, втягнутий, бере участь у диханні. Симптоми подразнення очеревини негативні. Перкуторно притуплення у відлогих місцях. Перистальтика вислуховується, ослаблена.

При огляді рана кукси лівого стегна під навідними швами. Зберігається помірна ексудація серозно-гнійним умістом. Рана лівої сідничної ділянки 5,0х15,0 см, укрита фібрином, з незначною кількістю прямокишкового вмісту. Дно рани – дефект верхньоампулярного відділу кишки, що складав ≈3 см, мав лінійну форму.

У загальному аналізі крові (11.09.2022 р.) лейкоцитоз $17,2 \times 10^9/\text{л}$ зі зміщенням лейкоцитарної формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів – 17%, еритроцити – $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 93 г/л, тромбоцити – $432 \times 10^9/\text{л}$, гематокрит 40%.

Проведено лікування: 11.09, 14.09, 16.09, 19.09, 24.09, 27.09.2022 р. – етапні хірургічні втручання, сеанси УЗ-кавітації та сеанси VAC-терапії щодо нагноєної кукси в/3 лівого стегна.

З метою попередження потрапляння калового вмісту до рани лівої сідниці хворому була накладена трансверзостомо. Також проводилася активна санація рани. Пацієнт отримував комплексну антибактеріальну терапію за результатами посівів із рани (ріст *K. pneumoniae*, чутлива до амікацину, до решти антибактеріальних препаратів виявлена полірезистентність мікрофлори).

З огляду на полірезистентність ранової мікрофлори наявність резервуара анаеробної інфекції у вигляді мікрофлори прямої кишки, а також мікробної забрудненості вогнепальної рани в лікувальній тактиці зроблено акцент на механічному дебридменті рани (етапні хірургічні обробки), застосування фізичних методів очищення рани (сеанси ультразвукової кавітації), а також засоби хімічного впливу (пульс-лаваж).

Місцеве лікування доповнювалося використанням медичного виробу Аплікус на основі гідрогелю метилкремнієвої кислоти зі сполуками міді; його вводили в терапевтичній дозі безпосередньо в зону ранового дефекту без використання тампонів з подальшим накладенням асептичної пов'язки на рану. Перев'язку проводили 1 р/добу.

Через 2 тиж комбінованої терапії у пацієнта значно зменшилися ознаки інтоксикації, нормалізувалися лабораторні показники, а сама рана очистилася і почала загоюватися вторинним натягом, значно зменшився набряк тканин у рані та її периметром, знизилася кількість ранових виділень, останні набули серозного характеру. Рана заповнилася рясними життєздатними грануляціями, що дозволило застосувати первинно-відтермінований шов і здійснити її ушивання (рис.).



Рис. Результат лікування

У загальному аналізі крові (28.10.2022 р.) лейкоцити становили $9,2 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні нейтрофіли – 7%, еритроцити – $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 102 г/л.

ВИСНОВКИ

1. Висока частота виникнення, тяжкий перебіг, тривалий термін лікування та значний рівень летальності визначають гнійні ускладнення бойової хірургічної травми як важливу проблему сьогодення.

2. Рання госпіталізація, своєчасна діагностика, етапне лікування з пріоритетним застосуванням УЗ-кавітації, пульс-лаважу рани та місцевим лікуванням із використанням медичного виробу Аплікус можуть покращувати результати лікування бойової травми, яка ускладнилася розвитком хірургічної інфекції.

АПЛІКУС

допомагає при:

- ✓ при бактеріальних інфекціях шкіри;
 - ✓ фурункули,
 - ✓ карбункули,
 - ✓ виразки,
 - ✓ екземи;
- ✓ при ранах у пацієнтів з захворюваннями при яких знижуються регенеративні процеси (цукровий діабет, імунодефіцит);
- ✓ різних формах бешихового запалення.

Виріб медичного призначення, АПЛІКУС паста для зовнішнього застосування, туба 90 г, клас II2 виробник ПрАТ "ЕОФ КРЕОМА-ФАРМ" м. Київ вул. Радищева 3 Сертифікат №UA.MD.490-22 від 24 червня 2022 року

НОВИНИ МОЗ



Медична допомога в окупації: як працює система охорони здоров'я на тимчасово невідконтрольних територіях

Через війну частина українських територій потерпає від окупації російськими терористами. Та попри це українські лікарі продовжують надавати медичну допомогу населенню, яке їй потребує, відповідно до українського законодавства та міжнародних конвенцій. Питання надання медичної допомоги в умовах окупації врегульовано Конвенцією про захист цивільного населення під час війни, Додатковим протоколом до Женевських конвенцій від 12 серпня 1949 року, що стосується захисту жертв міжнародних збройних конфліктів, від 8 червня 1977 року, Кримінальним кодексом України та законодавством у сфері державних гарантій з медичного обслуговування населення.

Україна не залишає напризволяще своїх громадян, які знаходяться на тимчасово окупованих територіях. Тому ще в перші дні війни уряд вніс зміни до Програми медичних гарантій. Вони передбачають, що Національна служба здоров'я України (НСЗУ) і надалі покриватиме надання меддопомоги пацієнтам на тимчасово окупованих територіях відповідно до українського законодавства.

Зокрема, відповідно до норм Конвенції про захист цивільного населення під час війни, держава-окупант у співробітництві з органами місцевої влади (які були обрані відповідно до українського законодавства) зобов'язана забезпечувати необхідну медичну допомогу населенню. Це означає, що на окупованих територіях медичні заклади мають працювати та надавати необхідні послуги пацієнтам, а також повинні проводитися профілактичні заходи для запобігання поширенню інфекційних захворювань. Окрім того, повинні працювати аптеки, щоб цивільне населення мало безперервний доступ до необхідних ліків і медичних виробів. Країна-окупант, своєю чергою, зобов'язана забезпечувати подальше задоволення медичних потреб цивільних громадян.

На жаль, змушені констатувати, що країна-агресор уже не перший тиждень блокує постачання ліків, зокрема й життєво необхідних, з підконтрольних Україні територій на тимчасово окуповані.

З урахуванням вищесказаного кожному медику дозволено виконувати свої обов'язки задля порятунку життя та здоров'я громадян. Також лікарі можуть використовувати ресурси, передані окупаційною владою, однак лише відповідно до українського законодавства та в межах, передбачених конвенцією. Разом із тим медики зобов'язані продовжувати виконувати свої зобов'язання за договорами про медичне обслуговування населення.

Україна вже має численні підтвердження примусу наших лікарів до надання медичної допомоги окупантам. Додатковий протокол до Женевських конвенцій передбачає, що держава-окупант у першу чергу зобов'язана забезпечити подальші медичні потреби цивільних громадян. Тому всі медичні працівники, ресурси, обладнання, матеріали та ліки першочергово спрямовуються для забезпечення належного медичного обслуговування цивільного населення та безперервного догляду за пораненими і хворими. Лише в разі, якщо вищезгадані умови дотримані, окупаційна влада може реквізувати медиків, обладнання, матеріали та решту необхідних ресурсів для надання невідкладної медичної допомоги пораненим і хворим зі складу збройних сил держави-окупанта або військовополоненим.

Однак така реквізиція можлива лише за наступних умов:

- реквізиція триває тільки доти, доки існує така необхідність;
- негайно мають бути вжиті заходи для подальшого задоволення медичних потреб цивільного населення, поранених і хворих, які перебувають на лікуванні та яких стосується така реквізиція.

Якщо представники країни-окупанта примушують медзаклад долучитися до надання меддопомоги, необхідно зафіксувати:

- факт примусу окупаційної влади до надання медичної допомоги представникам країни-агресора (добровільна співпраця містить ознаки пособництва, колабораціонізму);
- як у цей час забезпечується медичною допомогою населення на окупованій території (адже, якщо залучення медзакладів до надання допомоги окупантам призводить до погіршення задоволення потреб цивільних громадян, це є порушенням Женевської конвенції країною-агресором).

Міністерство охорони здоров'я України звертає увагу, що лише добровільна співпраця з окупантами та підтримка окупаційного режиму тягнуть за собою кримінальну відповідальність. Зокрема, Кримінальним кодексом України (частина 4 статті 111-1) передбачено відповідальність за передачу матеріальних ресурсів незаконним збройним чи воєнізованим формуванням, створеним на тимчасово окупованій території, та/або збройним чи воєнізованим формуванням держави-агресора, та/або провадження господарської діяльності у взаємодії з державою-агресором, незаконними органами влади, створеними на тимчасово окупованій території, у тому числі окупаційною адміністрацією держави-агресора.

Також у Кримінальному кодексі (частина 1 статті 111-1) передбачається відповідальність за умисні дії, спрямовані на допомогу державі-агресору (пособництво), збройним формуванням та/або окупаційній адміністрації держави-агресора, вчинені громадянином України, іноземцем чи особою без громадянства, за винятком громадян держави-агресора, з метою завдання шкоди Україні шляхом: реалізації чи підтримання рішень та/або дій держави-агресора, збройних формувань та/або окупаційної адміністрації держави-агресора; добровільного збору, підготовки та/або передачі матеріальних ресурсів чи інших активів представникам держави-агресора, її збройним формуванням та/або окупаційній адміністрації держави-агресора.

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

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

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

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 631,76 грн, на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1104,55 грн, на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 949,00 грн, на півріччя – 477,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 635,16 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

e-mail: podpiska@health-ua.com,www.health-ua.com

www.health-ua.com



Ефекти призначення моксонідину на сироваткові рівні нейропептиду Y в пацієнтів з артеріальною гіпертензією: проспективне спостережне дослідження

За останні десятиліття поширеність ожиріння та артеріальної гіпертензії (АГ) постійно зростає, набуваючи масштабів епідемії [1]. Надлишок маси тіла асоціюється зі скороченням очікуваної тривалості життя, передусім через кардіоваскулярні ускладнення, цукровий діабет 2 типу та злоякісні новоутворення [2]. Встановлено, що 60-70% пацієнтів з ожирінням мають високий артеріальний тиск (АТ), а отже, й підвищений ризик кардіоваскулярних захворювань [1]. Відтак, виявлення нових терапевтичних шляхів та/або пошук біомаркерів, які можна використовувати як прогностичні для оцінки наявних терапевтичних стратегій щодо ожиріння та пов'язаних із ним кардіоваскулярних захворювань, як-от АГ, є перспективними напрямками досліджень.

У цьому контексті було запропоновано кілька механізмів зв'язку ожиріння та АГ. Серед них важливу роль відіграє регуляція симпатичної нервової системи (СНС) [3, 4]. Класичні та нові регулятори симпатичного тону, включно з катехоламінами, а також анорексигенні й орексигенні нейропептиди, як-от лептин і нейропептид Y (NPY) відповідно, імовірно, сприяють патогенезу АГ, пов'язаної з ожирінням [5]. Спершу вважали, що анорексигенний адипокін лептин, відкритий понад 20 років тому, спричиняє втрату ваги і тому є перспективною мішенню в лікуванні ожиріння. Лептин знижує масу тіла шляхом активації СНС через інгібування NPY, що веде до збільшення витрат енергії. Однак пізніше було показано, що ожиріння характеризується феноменом лептинорезистентності, подібним до інсулінорезистентності за діабету 2 типу [6]. Отже, в пацієнтів з ожирінням через резистентність до лептину підвищені рівні NPY спричиняють посилене вивільнення катехоламінів та подальше підвищення АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) [7-9]. Ними раніше було встановлено, що циркулювальні рівні NPY є вищими в пацієнтів з АГ з надмірною масою тіла порівняно з особами з нормальною вагою, а також у пацієнтів із надмірною вагою й ожирінням та АГ порівняно з учасниками з нормальним АТ [10].

Спочатку NPY був описаний як нейромедіатор зі значним поширенням у центральній та периферичній нервовій системі ссавців [11]. NPY співіснує

в кінцевих нейронах з норадреналіном та аденозинтрифосфатом (АТФ) у постгангліонарних симпатичних нейронах по всьому тілу і секретується залежно від інтенсивності стимуляції СНС [12, 13]. Він бере участь у багатьох фізіологічних функціях, як-от вживання їжі та регуляція енергетичного балансу, реакція на стрес і звуження судин, а також в інших патофізіологічних механізмах, включно з метаболізмом глюкози та ліпідів і регуляцією АТ, зумовлюючи атеросклероз [14]. Зокрема, NPY знижує центральне вивільнення норадреналіну, спричиняючи зниження симпатичної активності та подальше зниження АТ і ЧСС; у периферичній нервовій системі він співіснує з норадреналіном і після вивільнення останнього діє як регулятор симпатичного тону, що призводить до сильної вазоконстрикції [15]. Щодо енергетичного балансу, то NPY має орексигенні властивості і в такий спосіб збільшує вживання їжі [14]. Також було продемонстровано, що він знижує функцію бурої жирової тканини [16] і тим самим сприяє розвитку ожиріння. В клінічних дослідженнях пацієнти з метаболічним синдромом мали високі циркулювальні рівні NPY [17]. Отже, терапевтичні стратегії, спрямовані на зниження NPY, можуть бути корисними для профілактики ожиріння та пов'язаної з ним супутньої патології, як-от АГ та атеросклеротичні захворювання.

Одним із лікарських засобів, здатних знижувати рівні NPY, є моксонідин – антигіпертензивний препарат центральної

дії нового покоління. Моксонідин – селективний агоніст імідазолінових рецепторів підтипу 1 (1I), які розташовуються в довгастому мозку [18]. Окрім антигіпертензивних властивостей, моксонідин має сприятливі глікемічні та метаболічні ефекти, як-от покращення гомеостазу глюкози та резистентності до інсуліну, зниження маси тіла та рівня ліпідів, завдяки чому є перспективним терапевтичним засобом лікування ожиріння, асоційованої АГ та інших пов'язаних хронічних захворювань [19-21]. Також в експериментальному дослідженні на моделі ожиріння було показано, що моксонідин знижує центральний синтез і вивільнення NPY [22].

Утім, дотепер залишалось невідомим, чи впливає моксонідин на концентрацію NPY у сироватці крові людини. Метою цього дослідження було оцінити вплив лікування моксонідином на сироваткові рівні NPY в групі осіб з АГ, а також виконати порівняльну оцінку впливу лікування моксонідином на кардіометаболічні й інші параметри симпатичного тону в пацієнтів із нормальною та надмірною масою тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Учасники дослідження

У дослідженні взяли участь 90 пацієнтів із легкою або помірною АГ, які раніше не отримували лікування відповідно до настанов JNC-7 та ESH/ESC 2008 (тобто стадія 1 – систолічний АТ (САТ) 140-159 мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) 90-99 мм рт. ст. та стадія 2 – САТ

160-179 мм рт. ст., ДАТ 100-109 мм рт. ст.) [23], які потребували монотерапії. Для кожного пацієнта фіксували демографічні, антропометричні та медичні дані. Критеріями виключення були: вік до 25 або понад 75 років, поточний прийом антигіпертензивних, протидіабетичних чи ліпідознижувальних препаратів, а також інші захворювання або стани, які можуть впливати на АТ, ЧСС і рівні катехоламінів та NPY (анемія, лихоманка, АГ 3 стадії, ішемічна хвороба серця, нещодавній (<6 міс) інфаркт міокарда або інсульт, серцева недостатність, вторинна АГ, цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози або інші пов'язані з ожирінням ендокринопатії, вагітність, ниркова недостатність, зловживання алкоголем, злоякісні пухлини, депресія або інші психіатричні захворювання, як-от шизофренія, за яких рівні NPY змінюються). Для виключення вторинної гіпертензії та інших вищезазначених захворювань і станів усі учасники пройшли клініко-лабораторне обстеження, котре включало загальний аналіз крові, біохімічні дослідження, 24-годинний збір сечі для визначення загального білка та адреналіну, норадреналіну та ванілілмигдальної кислоти, сироваткові тести на функцію щитоподібної залози, ультразвукове дослідження надниркових залоз, нирок та серця). За 15 днів до 24-годинного збору сечі пацієнти не вживали каву, чай, какао, банани, цитрусові, горіхи, ваніль, метилдопу, леводопу, карбидопу, резерпін, піридоксин, аспірин. Крім того, під час дослідження пацієнти дотримувалися дієти та займалися фізичними вправами, а контроль комплаєнсу та оцінку вживання їжі проводили за допомогою анкетування. АТ вимірювали під час трьох різних відвідувань клініки протягом тижня. У разі недіагностичних або сумнівних показників вимірювань використовували 24-годинне моніторування АТ. Відповідно до індексу маси тіла (ІМТ) учасників дослідження класифікували

Таблиця. Клінічні характеристики учасників дослідження і вплив 12-тижневого лікування моксонідином

	Нормальна маса тіла (n=30, 50% жінок)			Надлишкова маса тіла (n=30, 50% жінок)			Ожиріння (n=30, 50% жінок)			Загальне р до лікування	Загальне р після лікування
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p		
Маса тіла, кг	63,42 ± 7,93	62,97 ± 7,70	<0,001	78,47 ± 10,91	76,9 ± 10,57	<0,001	108,27 ± 18,36	103,00 ± 17,33	<0,001	<0,001	<0,001
ІМТ, кг/м ²	22,34 ± 1,72	22,18 ± 1,68	<0,001	27,40 ± 1,49	26,87 ± 1,59	<0,001	37,40 ± 4,51	35,67 ± 4,39	<0,001	<0,001	<0,001
САТ, мм рт. ст.	147,0 ± 6,72	137,3 ± 6,67	<0,001	152,33 ± 8,43	138,43 ± 12,0	<0,001	155,33 ± 9,83	146,70 ± 7,77	<0,001	0,001	0,001
ДАТ, мм рт. ст.	85,9 ± 6,09	80,3 ± 6,34	<0,001	95,7 ± 6,66	85,97 ± 8,84	<0,001	95,97 ± 6,68	90,40 ± 5,81	<0,001	<0,001	<0,001
ЧСС, уд./хв	76,5 ± 9,61	74,77 ± 7,7	0,01	82,83 ± 11,65	78,73 ± 8,55	0,001	75,50 ± 10,15	71,33 ± 9,23	<0,001	0,02	0,01
Глюкоза крові, мг/дл	89,57 ± 13,28	90,0 ± 13,5	0,73	94,73 ± 12,77	93,13 ± 12,01	0,31	89,80 ± 11,23	88,30 ± 8,02	0,28	0,20	0,26
Загальний ХС, мг/дл	189,97 ± 28,36	185,5 ± 23,98	0,03	204,3 ± 39,16	191,6 ± 35,27	0,002	204,2 ± 33,30	193,53 ± 29,43	0,02	0,18	0,56
ХС ЛПВЩ, мг/дл	46,83 ± 15,06	47,43 ± 12,8	0,84	49,93 ± 13,89	55,23 ± 13,27	0,06	49,50 ± 15,19	52,23 ± 13,17	0,41	0,68	0,07
ХС ЛПНЩ, мг/дл	113,93 ± 33,26	118,77 ± 29,25	0,47	127,5 ± 37,01	116,97 ± 34,47	0,04	129,23 ± 31,91	114,93 ± 34,56	0,02	0,17	0,90
Тригліцериди, мг/дл	96,80 ± 37,17	96,70 ± 31,23	0,97	127,53 ± 62,23	105,0 ± 36,14	0,07	134,47 ± 47,54	115,57 ± 54,70	0,10	0,01	0,31
Сечова кислота, мг/дл	5,02 ± 1,42	4,96 ± 1,42	0,64	5,09 ± 1,82	5,23 ± 1,53	0,46	5,50 ± 1,49	5,35 ± 1,38	0,25	0,45	0,57
Креатинін сироватки, мг/дл	0,85 ± 0,16	0,86 ± 0,16	0,96	0,86 ± 0,17	0,96 ± 0,18	0,002	0,78 ± 0,21	0,85 ± 0,20	0,08	0,17	0,04
Сечовина сироватки, мг/дл	26,17 ± 11,50	24,83 ± 9,95	0,32	28,83 ± 11,23	29,36 ± 10,40	0,57	32,48 ± 9,84	29,30 ± 9,70	0,16	0,08	0,14
Адреналін сечі, мг/24 год	9,3 ± 4,51	8,99 ± 4,2	0,01	12,10 ± 5,43	11,41 ± 4,91	0,001	14,59 ± 6,99	12,74 ± 6,90	0,001	0,03	0,26
Норадреналін сечі, мг/24 год	43,43 ± 16,64	41,76 ± 17,57	0,04	54,00 ± 15,33	51,58 ± 15,91	0,001	59,17 ± 22,06	45,77 ± 18,89	<0,001	0,002	0,07
Ванілілмигдальна кислота, мг/24 год	3,62 ± 1,73	3,49 ± 1,60	0,046	4,16 ± 1,45	3,91 ± 1,50	<0,001	5,50 ± 2,44	4,33 ± 1,75	<0,001	0,001	0,14
Нейропептид Y сироватки, пг/мл	8,24 ± 4,99	5,94 ± 4,46	<0,001	94,60 ± 54,51	39,69 ± 45,95	<0,001	160,29 ± 12,57	86,62 ± 42,92	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка: статистично значимі різниці виділено напівжирним. ХС – холестерин; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності.

на таких, що мали нормальну вагу ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$), надмірну вагу ($25 \leq 30 \text{ кг/м}^2$) або ожиріння ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$).

Дизайн дослідження

Дослідження було проспективним спостережним. Після первинного обстеження пацієнти отримували моксонідин перорально 0,6 мг/добу протягом 12 тиж. Параметри, які представляють інтерес, визначили повторно через 12 тиж. Зразки крові відбирали після нічного голодування тривалістю щонайменше 12 год до та після лікування, сироваткові рівні NPY визначали за допомогою імуноферментного аналізу – ELISA (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., США; коефіцієнт варіації одного аналізу <5%, коефіцієнт варіації між різними аналізами <14%, лінійний діапазон 0,27-2,1 нг/мл). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду, протокол дослідження було схвалено Комітетом з етики Університету Аристотеля в м. Салоніки (№ 7337/20.04.2021) відповідно до Гельсінської декларації та зареєстровано на Clinicaltrials.gov як NCT05147753.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS версії 20.0 для Windows (IBM Corp., США). Дані для безперервних змінних представляли як середнє $\pm$ стандартне відхилення (SD), якщо не зазначено інше. Нормальність розподілу кількісних змінних оцінювали за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова або Шапіро-Вілка. Для оцінки відмінностей між початковими значеннями та значеннями після лікування використовували парний t-критерій або ранговий критерій Вілкоксона. Односторонній дисперсійний аналіз (ANOVA) або тест Краскела-Волліса використовували для порівняння між досліджуваними групами (тобто пацієнти з нормальною масою тіла проти хворих із надмірною вагою та ожирінням) із корекцією Бонферроні у випадку статистичної значимості. Для оцінки та порівняння ефекту призначення моксонідину між трьома групами дослідження використали змішану модель повторних вимірювань ANOVA. Рівень статистичної значимості був встановлений на рівні 0,05 для всіх аналізів.

РЕЗУЛЬТАТИ

Клінічні характеристики учасників дослідження наведені в таблиці. За середнім віком групи суттєво не відрізнялися (нормальна маса тіла: $80 \pm 11,29$ року, надмірна вага: $47,90 \pm 12,67$ року, ожиріння: $46,47 \pm 11,15$ року; $p=0,55$). Значимі відмінності між трьома досліджуваними групами виявили щодо ЧСС, САТ і ДАТ в обидва моменти обстеження. Крім того, рівні тригліцеридів, а також 24-годинний рівень адреналіну, норадреналіну та ванілілмигдальної кислоти в сечі значно відрізнялися між групами на початку дослідження, але не після лікування (табл.). Показники загального аналізу крові були подібними в досліджуваних групах і не змінювалися після лікування. Як і очікувалося, в усіх трьох групах 12-тижневе лікування моксонідом забезпечило зниження САТ, ДАТ, ЧСС та ІМТ. Крім того, спостерігали сприятливий вплив моксонідину на рівні загального холестерину, адреналіну, норадреналіну та ванілілмигдальної кислоти в сечі. Найцікавішим результатом було статистично значиме зниження сироваткових рівнів NPY в усіх групах із вищим середнім зниженням у групах із надмірною вагою та ожирінням порівняно з групою з нормальною масою тіла (табл.).

До лікування суттєвої кореляції між САТ/ДАТ та сироватковими рівнями NPY не було, натомість після лікування моксонідом як САТ, так і ДАТ позитивно корелювали з NPY.

 Обговорення

У цьому дослідженні вперше було вивчено вплив лікування моксонідином на сироваткові рівні NPY в пацієнтів з АГ та широким діапазоном ІМТ. Було встановлено, що 12-тижнева терапія забезпечила значне зниження циркулюючих рівнів NPY в усіх групах незалежно від віку та статі. Лікування моксонідином також сприяло значному зниженню SAT, DAT, CCS та ІМТ, покращенню ліпідного профілю, нормалізації рівнів катехоламінів і їхніх метаболітів у сечі.

NPY є нейромедіатором, котрий бере участь у багатьох фізіологічних функціях, як-от вживання їжі та регуляція енергетичного балансу, реакція на стрес і вазоконстрикція, а також інші патофізіологічні механізми, включно з метаболізмом глюкози та ліпідів і регуляцію АТ, що зрештою індукує атеросклероз [14]. В експериментальних дослідженнях було продемонстровано, що, хоча NPY знижує центральну симпатичну активність і спричиняє зниження АТ та ЧСС, у периферичній нервовій системі він діє як регулятор симпатичного тону, зумовлюючи сильну вазоконстрикцію [15].

Моксонідин є агоністом α_2 - / імідазолінових рецепторів другого покоління, антигіпертензивним препаратом центральної дії, який, як було показано, чинить сприятливі метаболічні ефекти, тобто покращує ліпідний і глікемічний профілі та знижує масу тіла [21]. Моксонідин діє на імідазолінові рецептори I₁, що веде до зменшення активності СНС, у такий спосіб сприяючи зниженню АТ та подальшому непрямому зниженню рівнів NPY [21]. У дослідженнях на тваринах призначення моксонідину знижувало синтез та вивільнення NPY у центральній нервовій системі, але не впливало на периферичні рівні цього нейропептиду [22]. Щодо лептину, який, як відомо, знижує NPY і завдяки цьому регулює апетит, 24-тижневе застосування моксонідину в пацієнтів з АГ та ожирінням забезпечувало зменшення сироваткових рівнів лептину після навантаження глюкозою [24]. У низці експериментальних досліджень також була продемонстрована потенційна здатність моксонідину зменшувати апетит [25, 26].

Наявні докази свідчать про те, що моксонідин ефективно знижує АТ тиск порівняно з діуретиками, клонідином, блокаторами кальцевих каналів, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та блокаторами α - і β -адренорецепторів [27, 28]. Крім того, у численних дослідженнях було продемонстровано, що моксонідин у монотерапії або в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами сприятливо впливає на АТ і метаболічний контроль [29-35]. Моксонідин знижує АТ так само ефективно, як і амлодипін, але, на відміну від останнього, додатково знижує рівні катехоламінів [35]. У пацієнтів із діабетом 2 типу та легкою АГ моксонідин покращував глікемічний профіль та ліпідний контроль більшою мірою, ніж комбінація з ірбесартаном [34]. Наше дослідження узгоджується з результатами низки клінічних випробувань (MERSY, CAMUS, OBEZITA та ін.), у яких моксонідин застосовували в монотерапії або в комбінації в пацієнтів з АГ, ожирінням і метаболічним синдромом [30-33] та резистентністю до інсуліну [29]. У цих дослідженнях було доведено, що моксонідин на додаток

до зниження АГ і ЧСС покращує метаболічний контроль, зокрема знижує масу тіла та ІМТ і покращує ліпідний профіль [29-33]. Під час нашого тримісячного втручання ми підтвердили здатність моксонідину суттєво зменшувати симпатичну активність шляхом зниження рівнів катехоламінів у сечі та додатково покращувати кардіометаболічні параметри, як-от АГ, ЧСС та ліпіди крові, а також сприяти зниженню ваги в пацієнтів з АГ із нормальною та надлишковою масою тіла [26]. Імовірним поясненням сприятливого впливу моксонідину на ліпідний профіль може бути зниження рівнів NPY [36]. Крім того, ми вперше продемонстрували значне зниження рівнів NPY на додаток до зниження ІМТ. Це може бути новий механізм, який пояснює корисну кардіометаболічну дію моксонідину через інгібування NPY. У нашому дослідженні ми не виявили жодної різниці в гематологічних параметрах після лікування моксонідіном, тож можна стверджувати, що, окрім безпеки щодо кровотворення [37], NPY може надавати додаткові прямі захисні ефекти на ендотеліальні клітини в пацієнтів із високим ризиком розвитку атеросклерозу, як-от хворі на АГ із коморбідним ожирінням. Примітно, що ці метаболічні ефекти моксонідину є стійкими в довгостроковій перспективі, оскільки більшість пацієнтів після закінчення дослідження продовжили спостереження в нашій амбулаторній клініці й у них відзначали добре контрольовані рівні глюкози, ліпідів і сечової кислоти під час лікування моксонідіном. Отже, наші результати підтверджують роль моксонідину як цінного препарату для лікування АГ в популяціях, які мають фенотип метаболічного синдрому. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESC), моксонідин, як і інші

антигіпертензивні засоби центральної дії, запропоновано для застосування в складі комбінованих терапій, особливо у випадках резистентної гіпертензії [38].

Сильною стороною дослідження є залученні раніше не лікованих пацієнтів із легкою або помірною АГ без суттєвих супутніх захворювань. Крім того, в більшості попередніх досліджень оцінювали активність СНС за сироватковими рівнями катехоламінів крові, натомість ми використовували 24-годинні рівні катехоламінів у сечі, які, як було показано, мають вищі клінічну значимість і прогностичну точність. Ми не використовували дані про харчування для подальшого вивчення можливого впливу моксонідину на апетит і живання їжі, проте наші висновки надають важливу інформацію, яка може допомогти в плануванні та інтерпретації майбутніх клінічних випробувань.

Загалом моксонідин є ефективним препаратом для пацієнтів з АГ, які страждають на ожиріння. Сприятливі кардіометаболічні ефекти моксонідину можуть бути опосередковані зниженням рівнів NPY, що, своєю чергою, є наслідком зниження активності СНС. Роль препарату в регулюванні пов'язаної з ожирінням АГ та енергетичного балансу заслуговує на подальшого вивчення в майбутніх механістичних і масштабних клінічних дослідженнях.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Karlafti E., Didangelos T., Benioudakis E., et al. Effects of Moxonidine Administration on Serum Neuropeptide Y Levels in Hypertensive Individuals: A Prospective Observational Study. *Endocrines* 2022, 3(1), 43-52; <https://doi.org/10.3390/endocrines3010004>.

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**

[illegible]

Характеристика лабораторних методів діагностики вовчакового антикоагулянту

Останнім часом широкого поширення набувають дослідження та діагностика тромбофілій. До найзначущіших набутих тромбофілій належить антифосфоліпідний синдром (АФС), який являє собою гетерогенне автоімунне захворювання, що характеризується артеріальними й венозними тромбоемболічними ускладненнями з наявністю антифосфоліпідних антитіл (АФЛ) [1-3]. Оскільки клінічні прояви АФС не мають специфічності, діагноз істотно залежить від виявлення циркулювальних АФЛ. Ці АФЛ є автоантитілами, спрямованими проти комплексу фосфоліпідів і фосфоліпідозв'язувальних білків [1-4].

Розгляд хронології досягнень у галузі медичних знань може надати корисну інформацію про патогенез, діагностику та лікування захворювань. Історія вивчення АФЛ бере свій початок на зорі ХХ століття з розробки діагностичних тестів на сифіліс (*Treponema pallidum*) – дуже поширеного на той час інфекційного захворювання. Стислу історію АФС представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Стисла історія вивчення АФС	
Роки	Події
1906	A. Wasserman розробив лабораторний метод діагностики сифілісу. «Реагент Вассермана» являв собою екстракт печінки новонароджених, померлих від уродженого сифілісу. Пізніше було виявлено, що замість цього можна використовувати екстракти тканин тварин, які ніколи не піддавалися впливу трепонем. Наприклад, етанольний екстракт яловичого серця [5]
1938	При скринінгових дослідженнях виявлення сифілісу в багатьох людей спостерігалася позитивна реакція за відсутності клінічних ознак сифілітичної інфекції. Феномен дістав назву біологічної хибнопозитивної реакції Вассермана (БХПРВ)
1941	R.C. Pangborn установив, що активним компонентом у тест-системі для виявлення сифілісу є такий фосфоліпід, як кардіоліпін [6]
1952	C.L. Conley та R.C. Harman описали 2 хворих, які мали системний червоний вовчак (СЧВ) із хронічною БХПРВ, у плазмі котрих був фактор, що інгібує <i>in vitro</i> реакцію зсідання крові [7]
1972	D.I. Feinstein і S.I. Rapaport запропонували термін «вовчаковий антикоагулянт» (ВА) [8]
1983	E.N. Harris і співавт. розробили твердофазний радіоімунний метод, який визначає антитіла, що реагують із кардіоліпіном [9]
1986	G.R. Hughes описав новий клініко-лабораторний симптомокомплекс, який дістав назву антикардіоліпінового синдрому [10]
1989	R.A. Asherson сформулював концепцію АФС [11]

На сьогодні досягнуто значних успіхів у розумінні патогенезу та клінічних проявів АФС із використанням доказової бази для застосування оптимальної терапії.

Лабораторна діагностика АФС полягає у виявленні АФЛ. Достатнім лабораторним критерієм може бути будь-який із трьох компонентів, що визначається протягом не менш як 12 тиж після клінічних проявів:

- 1) ВА в плазмі у ≥ 2 випадках з інтервалом не менш як 12 тиж;
- 2) антикардіоліпінові антитіла (АКЛ) класу IgG та/або IgM у сироватці чи плазмі в середньому чи високому титрі (>40 GPL або MPL, >99 перцентилу) з інтервалом не менш як 12 тиж;
- 3) анти- β_2 -глікопротеїн I (анти- β_2 -ГП I) класу IgG та/або IgM у сироватці чи плазмі в середньому

чи високому титрі (>40 GPL або MPL, >99 перцентилу) з інтервалом не менш як 12 тиж.

Із цих лабораторних критеріїв на особливу увагу заслуговує важливість визначення ВА, що зумовлено таким:

- ✓ саме наявність ВА асоціюється з розвитком тромбозів;
- ✓ результати виявлення ВА й АКЛ не завжди збігаються. За деякими даними, ВА виявляється частіше, ніж АКЛ.

Спектр клінічних дисциплін, за яких виникає необхідність досліджувати ВА у зв'язку з підозрою на АФС, дуже широкий і містить ревматологію, кардіологію, акушерство, неврологію, хірургію, гематологію, нефрологію й інші медичні дисципліни. Ці чинники свідчать про необхідність ширшого впровадження в клініку методів визначення АФЛ, зокрема й ВА. Діагностика ВА є, з одного боку, вкрай важливою в різних галузях медицини, а з другого – це дуже складне методичне завдання.

Патофізіологія ВА

ВА являє собою групу гетерогенних автоантитіл (IgG та/або IgM), задіяних у кровообігу, здатних зв'язуватися з негативно зарядженими фосфоліпідозв'язувальними білками, як-от β_2 -глікопротеїн I і протромбін [12] (рис. 1).

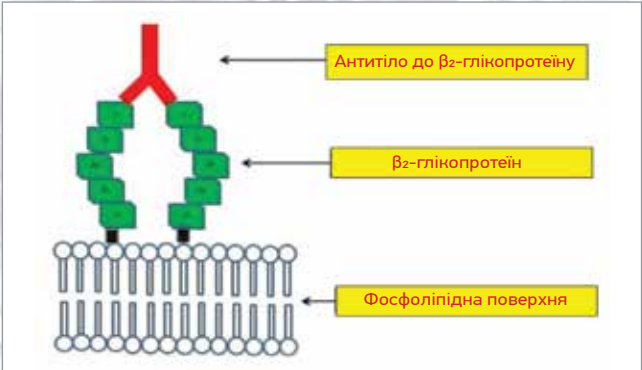


Рис. 1. β_2 -глікопротеїн I складається з п'яти гомологічних доменів (домен V зв'язується з аніонною фосфоліпідною поверхнею, тоді як антитіла до β_2 -глікопротеїну I – з доменом I)

ВА вперше був описаний у 1952 р. C.L. Conley та R.C. Harman у 2 пацієнтів із СЧВ, які мали геморагічний діатез; вони назвали його вовчаком, оскільки він був описаний в обох пацієнтів із СЧВ, а антикоагулянт має таку назву через те, що в цих хворих спостерігалася кровотеча. Термін ВА є своєрідним парадоксом, адже більшість пацієнтів із ВА мають тромбоз, а не кровотечу. Незважаючи на те що *in vivo* ВА індукував тромбози, *in vitro* він спричиняв подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Пацієнти зі збільшеним АЧТЧ (за інших нормальних показників коагулограми) не мали проявів кровотечі та водночас у них могли розвиватися тромбози, тобто з'явилася парадоксальна реакція – подовження АЧТЧ і розвиток тромбозу. Не в усіх пацієнтів із СЧВ є ВА; і, хоча ВА збільшує час зсідання, він не спричиняє кровотечі *in vivo*. Отже, термін ВА є подвійним неправильним позначенням. Механізм виникнення тромбозу у хворих із ВА точно не встановлено. Існує низка механізмів, які були запропоновані для пояснення того, як ВА зумовлюють тромбоз

in vivo. Деякі з них полягають в інгібуванні активованого протейну С, порушенні регуляції тромбіну, зміні фібринолізу й активації ендотеліальних клітин.

Лабораторні тести для визначення ВА

Для виникнення коагуляції потрібні фосфоліпідні поверхні, на яких утворюються коагуляційні комплекси (зовнішній, внутрішній теназний, протромбіназний) із формуванням тромбіну та кінцевого продукту фібрину. За наявності ВА в плазмі з'являється перешкода для прикріплення цих коагуляційних комплексів до поверхні фосфоліпідів в аналізах коагуляції *in vitro*, якщо в реагенті є обмежена кількість фосфоліпідів. У результаті обмеженої концентрації фосфоліпідів у реагенті фосфоліпідозалежні аналізи на основі згустка, як-от АЧТЧ, подовжуються. Реагенти АЧТЧ відрізняються концентрацією фосфоліпідів, що сприяє чутливості реагенту до ВА. Отже, залежно від концентрації фосфоліпідів деякі реагенти АЧТЧ виявлятимуться чутливішими до ВА, що зумовлює подовження АЧТЧ (низька концентрація фосфоліпідів), тоді як інші можуть бути не такими чутливими та демонструвати нормальні результати АЧТЧ (підвищена концентрація фосфоліпідів). Це пролонгування не відбувається *in vivo*, оскільки існує необмежене джерело фосфоліпідів на тромбоцитах та еритроцитах у кровотоці, а також на ендотелії [13].

Клінічна лабораторія відіграє важливу роль у діагностиці ВА. Існує низка відмінностей у лабораторних методах щодо обрання тестів, процесу тестування й інтерпретації стосовно ВА [14]. Для підвищення діагностичної точності тестування ВА експертні комісії запропонували настанови для лабораторій, які містять преаналітичний, аналітичний і постаналітичний етапи (табл. 2).

Таблиця 2. Преаналітичний, аналітичний і постаналітичний етапи для визначення ВА		
Преаналітичний етап	Аналітичний етап	Постаналітичний етап
1. Концентрація цитрату натрію: 0,109 М (3,2%) у співвідношенні 9:1. 2. Центрифугування: • первинне – 2000 г, 15 хв; • повторне – 2500 г, 10 хв. 3. Заморожування плазми (-70 °C), якщо її дослідження проводиться не відразу. 4. Отримання пулу нормальної плазми з кількістю тромбоцитів $<10 \times 10^6$ /мл і з активністю всіх факторів зсідання, практично рівної 100% (подвійне центрифугування плазми здорових донорів)	1. Застосовані тести: – АЧТЧ, чутливий до ВА, з активатором – оксидом кремнію; – час зсідання з отрутою гадюки Рассела (dRVVT). 2. Кількість скринінгових тестів – 2. 3. Кількість підтверджувальних тестів – 2. 4. Використання фосфоліпідів у двохшаровій або гексагональній (II) фазах. 5. Застосування факторів зсідання, активатора зсідання – діоксиду кремнію (в тесті АЧТЧ). 6. Проведення міст-тесту без попередньої інкубації при 37 °C. 7. Наявність адаптації для автоматичних коагулометрів	1. Розрахунок нормалізованого відношення (НВ): НВ = скринінгове відношення / підтверджувальне відношення. 2. Межі позитивних і негативних значень: НВ $>2,0$ – ВА різко позитивний; НВ 1,5-2,0 – ВА позитивний; НВ 1,2-1,5 – ВА слабо-позитивний; НВ $<1,2$ – ВА відсутній. 3. Розрахунок індексу циркулювального антикоагулянту (ІЦА)

У 2009 р. опубліковано оновлену настанову Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (ISTH) [15] щодо виявлення ВА, після чого у 2012 р. було видано оновлену настанову Британського комітету зі стандартизації в гематології (BCSH) [16]. У 2014 р. Інститут клінічних і лабораторних стандартів (CLSI) також опублікував настанову з виявлення ВА [17] (табл. 3).

Таблиця 3. Стислий варіант настанов ISTH, BCSH та CLSI для лабораторної діагностики ВА			
Змінні	ISTH (2009)	BCSH (2012)	CLSI (2014)
Забір крові	Подвійне центрифугування	Подвійне центрифугування	Подвійне центрифугування
Обрання тесту	dRVVT й АЧТЧ	dRVVT, АЧТЧ та/або ін.	dRVVT, АЧТЧ та/або ін.
Порядок тестування	Скрин-мікст-підтвердження	Скрин-мікст-підтвердження	Скрин-мікст-підтвердження
Значення cut-off	99 процентилів	97,5 процентилів	97,5 процентилів
Мікст-тест	Змішування у співвідношенні 1:1 з нормальною плазмою пацієнтів. Інтерпретація зі специфічним cut-off або ІЦА	Змішування у співвідношенні 1:1 з нормальною плазмою пацієнтів	Змішування у співвідношенні 1:1 з нормальною плазмою пацієнтів. Інтерпретація зі специфічним cut-off або ІЦА
Підтверджувальний тест	Розрахунок фосфоліпідозалежної корекції у % скринінгового та підтверджувального тестів або коефіцієнта ВА (скринінг / підтвердження)	Розрахунок фосфоліпідозалежної корекції у % скринінгового та підтверджувального тестів або коефіцієнта ВА (скринінг / підтвердження)	Розрахунок фосфоліпідозалежної корекції у % скринінгового та підтверджувального тестів або коефіцієнта ВА (скринінг / підтвердження)
Тестування пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К (АВК)	Якщо МНВ <1,5, плазма не розводиться. Якщо МНВ від 1,5 до 3,0, плазма розводиться у співвідношенні 1:1 з нормальною плазмою пацієнта	При скринінговому та підтверджувальному тестах розводиться у співвідношенні 1:1 з нормальною плазмою пацієнта	При скринінговому та підтверджувальному тестах розводиться у співвідношенні 1:1 з нормальною плазмою пацієнта
Тестування пацієнтів на нефракційному гепарині	Інтерпретувати з обережністю	Не рекомендується	Може визначати ВА в деяких випадках за нейтралізуючого ефекту гепарину
Подання результатів	Інтерпретація з коментарем	Інтерпретація з коментарем	Інтерпретація з коментарем

Для ідентифікації ВА існує декілька різних методик, що застосовуються в клінічних лабораторіях. До них належать тест із розведенням отрути гадюки Рассела (dRVVT), час зсідання з діоксидом кремнію (SCT), гексагональна фаза нейтралізації фосфоліпідів (STACLOT-LA), каоліновий час зсідання (KCT), розведення протромбінового часу (dPT), процедура інгібування тканинного тромбoplastину та два не так часто використовувані тести – час отрути тайпану та коефіцієнт текстарин/екарин [18] (рис. 2).

Оскільки через гетерогенність антитіл до ВА проведення лише одиничного тесту не дає змоги виявити ВА, всі три експертні групи рекомендують лабораторіям виконувати щонайменше два різні аналізи, засновані на відмінних принципах тестування. До таких аналізів належать тест dRVVT, SCT і STACLOT-LA.

Тест dRVVT

Тест dRVVT визнається всіма трьома групами експертів як один із початкових аналізів, які мають бути здійснені під час скринінгу ВА.

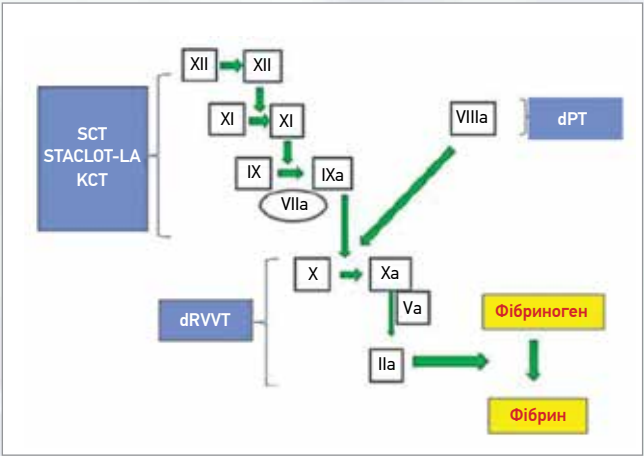


Рис. 2. Деякі з найчастіше виконуваних тестів для визначення ВА та їхня взаємодія в каскаді когуляції

Низка дослідників довела, що dRVVT чутливий до β_2 GPI-залежних антитіл і дуже корелює з тромбозом. Цей аналіз заснований на активації фактора X (FX), отриманого з отрути гадюки Рассела (*Daboia russelii*). За наявності FVa, FXa, фосфоліпідів, іонів кальцію протромбін перетворюється на тромбін, який згодом перетворює фібриноген на фібрин (рис. 3).

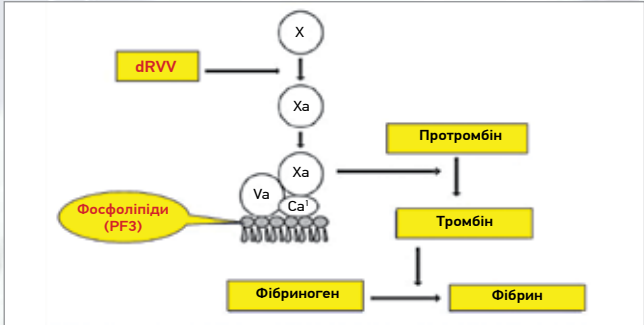


Рис. 3. Механізм дії розведеної отрути гадюки Рассела на коагуляційний каскад (фермент, наявний в отруті гадюки Рассела, перетворює FX на FXa)

Набір dRVVT складається з двох компонентів; перший – реагент, який містить низьку кількість фосфоліпідів, що робить його дуже чутливим до ВА. Коли до реагенту для скринінгу додають плазму пацієнта, що містить ВА, час зсідання збільшується, оскільки антитіла, наявні в плазмі, впливають на здатність протромбіназного комплексу зв'язуватися з поверхнею фосфоліпідів. Другим компонентом є підтверджувальний реагент, який містить підвищену кількість фосфоліпідів. Додаткові фосфоліпіди нейтралізують антитіла, забезпечуючи збільшену площу поверхні зв'язування комплексу протромбінази, що спричиняє скорочення часу зсідання порівняно зі скринінговим аналізом (рис. 4).

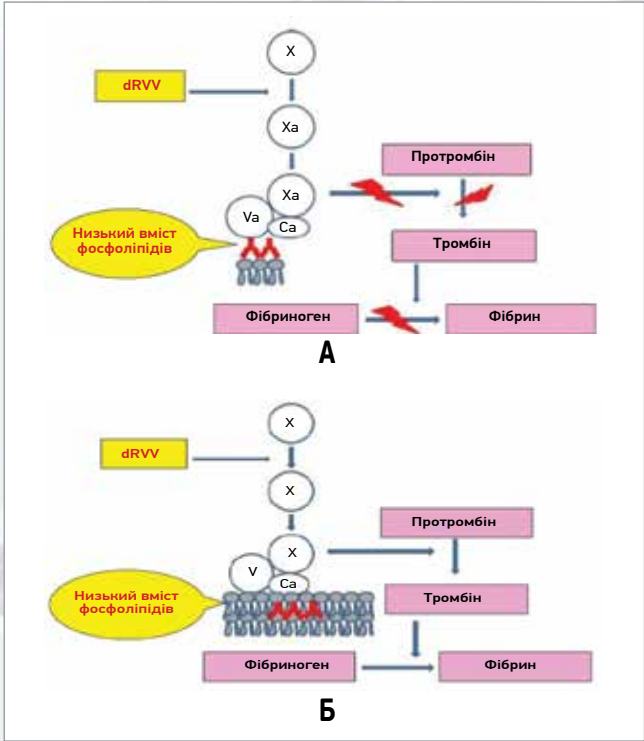


Рис. 4. Тест dRVVT (А – скринінговий, Б – підтверджувальний)

Інтегрованим аналізом вважається одночасне використання скринінгового та підтверджувального тестів [19]. У декількох дослідженнях продемонстровано, що тест dRVVT є специфічним для виявлення ВА в пацієнтів із високим ризиком розвитку тромбозу та чутливішим порівняно з КСТ [20, 21]. Проте dRVVT може надавати хибнопозитивні результати в пацієнтів, які отримують АВК. Існують дані, що антитіла до дефіциту FV заважають проведенню аналізу [22]. Лабораторіям рекомендується здійснювати розрахунок співвідношення скринінгу dRVVT (результат скринінгу dRVVT пацієнта / середнє значення скринінгу dRVVT нормальної плазми та підтвердження dRVVT, тобто співвідношення хворого dRVVT підтвердження / середнє значення підтвердження dRVVT нормальної плазми) з подальшим розрахунком інтегрованого результату.

SCT

Набір SCT (компанія WERFEN, м. Барселона, Іспанія) є ще однією інтегрованою тестовою системою, що складається з двох компонентів, аналогічних dRVVT. Суспензія колоїдного діоксиду кремнію використовується в реагенті для активації FXII внутрішнім шляхом (рис. 5).

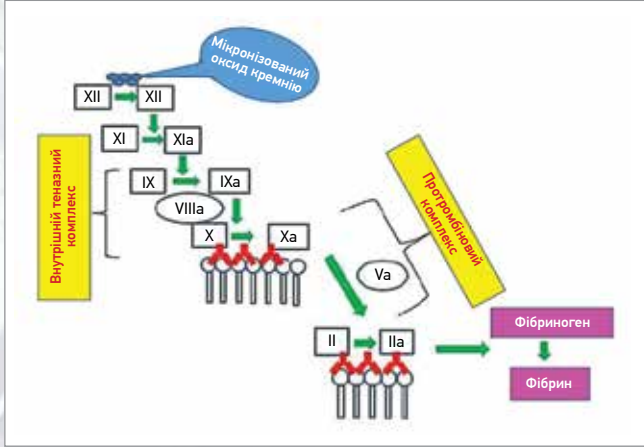


Рис. 5. Аналіз часу зсідання з діоксидом кремнію (SCT). Мікронізований діоксид кремнію використовується для активації внутрішнього шляху. Антитіла ВА (червоного кольору) перешкоджають зв'язуванню внутрішніх комплексів тенازی та протромбінази на поверхні тромбоцитів

Плазма пацієнта, призначена для дослідження на ВА, додається до реагенту, що містить низьку концентрацію фосфоліпідів. Така концентрація підвищує чутливість реагенту за наявності ВА, що зумовлює збільшення часу зсідання. У підтверджувальному тесті плазму пацієнта додають до другого реагенту, що містить підвищену кількість фосфоліпідів. Додатковий фосфоліпід нейтралізує антитіла шляхом збільшення площі поверхні для внутрішніх комплексів тенازی та протромбінази, що скорочує час зсідання. У деяких дослідженнях було показано, що цей аналіз є найчутливішим аналізом виявлення ВА в пацієнтів, які відповідають клінічним критеріям АФС. Цей тест може бути нечутливим до АВК, а специфічні антитіла FVIII здатні заважати інтерпретації результатів. Рекомендується, щоб лабораторії розраховували співвідношення SCT (результат скринінгу пацієнта / середнє значення нормальної плазми скринінгу), а також співвідношення підтверджувального тесту SCT (результат підтвердження пацієнтом / середнє значення підтвердження нормальної плазми) та представляли інтегрований результат як нормалізоване співвідношення (скринінг/підтвердження). Співвідношення >1,16 свідчить про наявність ВА [23].

Далі буде .

Фебуксостат: роль та місце в лікуванні гіперурикемії у пацієнтів із подагрою

Подагра – найпоширеніша форма запального артрити, що виникає внаслідок розвитку запалення в місці відкладення кристалів моноурату натрію (МУН) в осіб із гіперурикемією. Хоча захворювання відоме вже протягом століть, нерідко відсутність належного лікування або недотримання пацієнтом наданих рекомендацій є причиною раннього утворення тофусів і деструктивної артропатії.

Переломним моментом у лікуванні подагри стали останні два десятиліття, упродовж яких міжнародні ревматологічні спільноти розробили алгоритми діагностики, лікування та профілактики захворювання. Зокрема, згідно з оновленими рекомендаціями Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology, ACR, 2020), Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (The UK National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022), основною стратегією цільового лікування подагри є застосування уратознижувальної терапії (УЗТ).

Якій категорії пацієнтів слід призначати УЗТ?

Відповідно до настанов ACR, показаннями для застосування УЗТ є наявність ≥ 1 підшкірного тофусу, рентгенографічні докази ураження, які можна віднести до подагри, або часті загострення подагри (≥ 2 загострень щороку). УЗТ умовно рекомендується пацієнтам, які раніше мали >1 загострення на рік, але наразі спостерігають їх нечасто (2 на рік), а також особам із хронічною хворобою нирок (ХХН) середньої тяжкості та тяжкою ХХН (≥ 3 стадії), сироватковою концентрацією (СК) >9 мг/дл або сечокам'яною хворобою. В рекомендаціях NICE ще одним показанням до призначення УЗТ пацієнтам із подагрою є поточна терапія діуретиками.

Коли розпочинати УЗТ?

УЗТ зазвичай розпочинають через 2–4 тиж після завершення нападу. Проте, згідно з настановами ACR, УЗТ може бути ініційована одразу під час нападу подагри, при цьому рекомендувано дотримуватися стратегії treat-to-target (лікування до досягнення мети), що передбачає титрування та подальший підбір дози препарату з метою досягнення і підтримання цільового рівня СК (<360 мкмоль/л, 6 мг/дл).

Як обрати УЗТ для пацієнтів із подагрою?

Препаратами, які найширше використовуються для УЗТ, є інгібітори ксантиноксидази фебуксостат та алопуринол. На відміну від алопуринолу, фебуксостат має подвійний шлях виведення з організму (нирки/печінка) та не потребує обмеження дози в пацієнтів із помірно зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Якщо раніше фебуксостат рекомендували до застосування лише як препарат другої лінії, коли прийом алопуринолу був неефективний та/або спричиняв серйозні побічні ефекти, то в рекомендаціях NICE (2022) він уперше отримав статус препарату першої лінії терапії подагри.

Чому саме фебуксостат?

Фебуксостат – потужний пероральний селективний непуриновий інгібітор ксантиноксидази, схвалений Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) для застосування в пацієнтів із хронічною гіперурикемією з депозицією кристалів МУН. На відміну від алопуринолу, який зв'язується тільки з редукованою формою ксантиноксидази, фебуксостат формує комплекс з обома формами ензиму – редукованою та окисненою, що зумовлює стійке й тривале пригнічення активності ферменту. Крім того, фебуксостат є селективним інгібітором ксантиноксидази та практично не впливає на інші ферменти пуринового і піримідинового метаболізму.

Доказова база

Фебуксостат довів більшу ефективність щодо зниження рівня сечової кислоти в пацієнтів із гіперурикемією та подагрою порівняно з алопуринолом як в осіб зі збереженою функцією нирок, так і в хворих із помірно зниженою ШКФ, що було продемонстровано в низці клінічних досліджень. Зокрема, в рандомізованих подвійних сліпих багатоцентрових дослідженнях FAST (Becker M. et al., 2005) та APEX (Schumacher H. et al., 2008) тривалістю 52 і 28 тиж відповідно доведено статистично достовірну перевагу обох режимів лікування препаратом фебуксостат (80 мг 1 р/добу та 120 мг 1 р/добу) порівняно з алопуринолом у дозі 100–300 мг 1 р/добу щодо зниження СК <6 мг/дл

(357 мкмоль/л) у хворих із подагрою та вихідним рівнем СК $>8,0$ мг/дл. У дослідженні FAST первинна кінцева точка (зниження рівня СК до 6,0 мг/дл) була досягнута в 53 і 62% пацієнтів, які отримували фебуксостат у дозі 80 мг та 120 мг/добу відповідно, та лише у 21% хворих групи алопуринолу (300 мг/добу).

Схожі результати отримано і в дослідженні APEX – єдиному випробуванні ефективності фебуксостату із плацебо-контролем. Доза алопуринолу в цьому дослідженні підбиралася індивідуально з урахуванням ступеня порушення функції нирок. Зниження рівня СК до 6,0 мг/дл вдалося досягти в 48, 65, 69% пацієнтів, котрі отримували фебуксостат у дозах 80, 120, 240 мг/добу відповідно, у 22% хворих групи алопуринолу та в 0% – у групі плацебо.

Дослідження CONFIRMS (Becker M. et al., 2010) підтвердило ефективність та безпеку фебуксостату в пацієнтів із подагрою та помірно нирковою недостатністю. Щонайменше в 35% хворих, залучених до випробування, спостерігали зниження кліренсу креатиніну в межах 30–89 мл/хв. У цій підгрупі фебуксостат у дозах 40 та 80 мг/добу мав достовірну перевагу над алопуринолом (200 мг/добу) за частотою досягнення цільового рівня СК.

Безпека фебуксостату оцінювалася в 3-річному відкритому мультицентровому рандомізованому розширеному алопуринол-контрольованому дослідженні III фази EXCEL (Becker M. et al., 2009) за участю пацієнтів, які пройшли основні дослідження III фази (APEX або FAST) та продовжили УЗТ у відкритому режимі. Аналіз результатів випробування продемонстрував, що у 80% учасників груп фебуксостату було досягнуто цільового рівня СК у 1-й місяць лікування, після чого він утримувався до кінця спостереження. Регрес тофусних відкладень уратів спостерігався в 46, 36 та 29% пацієнтів у групах фебуксостату 80 мг, фебуксостату 120 мг та алопуринолу 100–300 мг відповідно.

У 5-річному відкритому мультицентровому розширеному дослідженні II фази FOCUS (Schumacher H. et al., 2009) оцінювали ефективність та безпеку утримання цільового рівня СК <360 мкмоль/л (6,0 мг/дл) на тлі тривалого прийому фебуксостату – в дозі 80 мг/добу в перші 4 тиж із подальшим її титруванням у 3 етапи до 24 тижня до досягнення рівня СК у межах 0,18–0,36 мкмоль/л (3,0–6,0 мг/дл). З метою профілактики загострення подагричного артрити в перші 4 тиж пацієнти отримували колхіцин 600 мг 2 р/добу. До завершення 5-річного спостереження рівень СК залишався в цільовому діапазоні в 93% учасників дослідження, при цьому ефективність призначеного лікування не залежала від функції нирок. Пацієнти, в яких на вихідному етапі виявляли тофуси, частіше скаржилися на загострення артрити в перші тижні лікування з піком на 2-му місяці (23%), що відображає процес мобілізації відкладень кристалів уратів із тканин під впливом інгібітора ксантиноксидази. Проте надалі за 5 років спостереження загострень не виникало в жодного учасника дослідження, а тофуси регресували в 69% пацієнтів.

Кардіоваскулярна безпека

Підозри щодо підвищення ризику кардіоваскулярних подій у пацієнтів, які приймають фебуксостат для лікування подагри, з'явилися в зв'язку з опублікованими результатами дослідження CARES, де було виявлено підвищений ризик смерті пацієнтів цієї групи. Однак у 2020 р. Європейська антиревматична ліга (EULAR) надала пояснення щодо результатів цього випробування, де зазначалося, що 85% смертей спостерігалися після припинення терапії, а не під час лікування, що може бути наслідком різких перепадів рівнів СК на тлі раптової відміни УЗТ.

Не було підтверджено підвищеного кардіоваскулярного ризику фебуксостату порівняно з алопуринолом і у відкритому рандомізованому дослідженні FAST, ініційованому EMA. В цьому випробуванні аналіз призначеного та отриманого лікування продемонстрував майже ідентичні результати щодо впливу фебуксостату й алопуринолу на частоту госпіталізацій щодо нефатального інфаркту міокарда чи гострого коронарного синдрому з позитивним результатом на біомаркери, нефатального інсульту, а також смерті від будь-яких причин включно з летальними випадками через кардіоваскулярні ускладнення. Крім того, зниження рівня уратів було вираженішим у групі фебуксостату порівняно з таким для алопуринолу із середньою різницею $>0,08$ ммоль/л упродовж 16 років.

 Фебуксостат не лише не збільшує ризиків кардіоваскулярних захворювань та смертності порівняно з алопуринолом, а й може запобігати розвитку окремих кардіоваскулярних подій.

За результатами метааналізу, проведеного L. Gao та співавт., фебуксостат демонструє кращі показники безпеки порівняно з алопуринолом за кінцевими точками екстреної коронарної ревазуляризації та інсульту, знижуючи ці ризики на 16 і 13% відповідно (відносний ризик (BP) ревазуляризації 0,84; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,77–0,90; $p<0,0001$; BP інсульту 0,87; 95% ДІ 0,79–0,97; $p=0,009$), а також демонструє зіставні з алопуринолом результати за кінцевою точкою нефатального інфаркту міокарда (BP 0,99; 95% ДІ 0,80–1,22; $p=0,91$), смертності від серцево-судинних захворювань (BP 0,98; 95% ДІ 0,69–1,38; $p=0,89$), смертності від усіх причин (BP 0,93; 95% ДІ 0,75–1,15; $p=0,52$). За даними метааналізу, застосування фебуксостату зумовлює суттєве зниження ризику термінової коронарної ревазуляризації та інсульту.

В іншому метааналізі 20 рандомізованих контрольованих досліджень, проведеному H. Deng і співавт., також продемонстровано, що застосування фебуксостату асоціюється з тенденцією до зниження загальної смертності (BP 0,87; 95% ДІ 0,57–1,32; $p=0,51$) та смертності від серцево-судинних захворювань (BP 0,84; 95% ДІ 0,49–1,45; $p=0,53$), при цьому ймовірність виникнення серцево-судинних захворювань не залежить від дози фебуксостату.

Отже, згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями з ведення подагри, актуальною є стратегія цільового лікування із застосуванням УЗТ. Фебуксостат – потужний пероральний селективний непуриновий інгібітор ксантиноксидази, який ефективніше (порівняно з алопуринолом) знижує рівень СК у пацієнтів із гіперурикемією та подагрою, а його ефективність не залежить від функції нирок. Фебуксостат не збільшує ризиків кардіоваскулярних захворювань та смертності порівняно з алопуринолом та в окремих випадках може запобігати розвитку кардіоваскулярних подій.

Подафіб – новий фебуксостат в Україні

Нещодавно на фармацевтичному ринку України з'явився новий препарат фебуксостату європейської якості Подафіб від авторитетного вітчизняного виробника АТ «Київський вітамінний завод» за доступною ціною. Наразі Подафіб – це єдиний фебуксостат на ринку України, для якого і виробник (повного циклу), і заявник є українською компанією*.

Подафіб показаний для лікування пацієнтів із хронічною гіперурикемією при захворюваннях, які супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у т. ч. за наявності тофусів та/або подагричного артрити на цей час чи в анамнезі, а також для терапії та профілактики гіперурикемії у дорослих пацієнтів, котрі отримують хіміотерапію щодо гематологічних злоякісних новоутворень із помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини. Слід зазначити, що Подафіб є біоеквівалентним оригінальному фебуксостату, що було доведено результатами дослідження**.

Згідно з останніми міжнародними рекомендаціями ревматологів, фебуксостат є препаратом другої УЗТ у разі гіперурикемії та подагри (FitzGerald J.D. et al., 2020). Як стартову терапію рекомендується призначати алопуринол, представлений на вітчизняному фармацевтичному ринку препаратом Алопуринол-KB від АТ «Київський вітамінний завод». Фебуксостат може використовуватися при непереносимості алопуринолу (FitzGerald J.D. et al., 2020). Слід зазначити, що фебуксостат дозволено приймати пацієнтам із хронічною хворобою нирок, оскільки він метаболізується печінкою. Крім того, фебуксостат має доведені ренопротекторні властивості (Kim S. et al., 2017).

Ефективність і профіль безпеки фебуксостату добре вивчені. Згідно з результатами досліджень, 70,7% пацієнтів, які застосовували препарат, досягали цільового рівня сечової кислоти в сироватці крові, а відносне зниження її рівня в сироватці крові наприкінці дослідження порівняно з вихідними показниками становило 45,3% (Borghi C., Perez-Ruiz F., 2016). При цьому цільового рівня сечової кислоти в сироватці крові було досягнуто у 61% пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок.

Отже, фебуксостат (Подафіб), може відігравати важливу роль у лікуванні пацієнтів із гіперурикемією і подагрою та є обґрунтованим вибором завдяки його ефективності та профілю безпеки.

* За даними www.drlz.com.ua станом на 04.11.2022 р.

** Звіт щодо проведеного дослідження (KVZ-FXT) знаходиться в редакції.

Підготувала Ольга Гуйванюк

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



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

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



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Персоніфіковане тривале лікування ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ПОДАГРИ*



* Давньоримський політик, великий диктатор
Гай Юлій Цезар хворів на подагру

- **Подафев** є біоеквівалентним оригінальному препарату
- **Подафев** — єдиний фебуксостат на ринку, для якого і виробник (повного циклу), і заявник є українською компанією^{1,2}



¹ <http://www.drhz.com.ua/fbp/ddsite.nsf/all/shz1?opendocument&style=8548653E587E5244C225882D0069D2A7>
² <http://www.drhz.com.ua/fbp/ddsite.nsf/all/shz1?opendocument&style=5812909D0E487BCC225882D006C249E>

