



Доктор медичних наук, професор
Сергій Риков



**Офтальмологічні прояви
інфекційних захворювань**

Читайте на сторінці **18**

Доктор медичних наук, професор
Олена Радченко



**Нервова система як пускова ланка
загального адаптаційного
синдрому та її стан за умов
різних адаптаційних реакцій**



Читайте в рубриці **Невро, Психо**
на сторінці **38**

Доктор медичних наук, професор
Сергій Головка



**Сучасна бойова травма
органів сечостатевої
системи**

Читайте на сторінці **33**

Фастум® гель

Кетопрофен 2,5% гель



Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах¹

30, 50, 100 г гелю у тубі



1. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль.

За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель, затвердженої наказом МОЗ України № 824 від 09.04.2020. Р.П. № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і фармацевтичних працівників.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу **ФАСТУМ® ГЕЛЬ (FASTUM® GEL)**

Склад. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Противпоказання.** Наявність в анамнезі гіперчутливості до будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу, наявність в анамнезі реакції фоточутливості, відомі реакції гіперчутливості, вплив сонячних променів, навіть у вигляді розсіяного світла чи УФ-опромінення в солярії під час лікування і протягом двох тижнів після його припинення, III триместр вагітності та інші.

Особливості застосування. Під час лікування та протягом 2 тижнів після його завершення рекомендується носити одяг, який закриває ділянку нанесення, для уникнення фоточутливості.

Спосіб застосування та дози. Гель слід наносити тонким шаром (3-5 см) на уражені ділянки від 1 до 3 разів на добу, а для кращого проникнення застосувати легкі масажні рухи. **Побічні ефекти.** Іноді: місцеві шкірні реакції, такі як еритема, екзема, свербіж і відчуття печіння; рідко: дерматологічні реакції (фотосенсибілізація, бульозні висипи і кропив'янка); дуже рідко: лептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, контактний дерматит, ниркова недостатність або погіршення стану у разі наявності такої та інші.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. Адреса. В'язе Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 824 від 09.04.2020, а саме з повним переліком протипоказань, побічних ефектів і особливостей застосування.

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: +38 (044) 494 33 88.

UA-Fas-13-2022-V1-Press. Останній перегляд 24.11.2022.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

дистиллят суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта та лимона



ПРИ ГОСТРОМУ СИНУСИТІ ЗНАЧНЕ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ ТА ЗМЕНШЕННЯ ПОТРЕБИ В АНТИБІОТИКАХ VS ПЛАСЕВО²

1 капсула

2 показання
(бронхіт та синусит)^{1*}



Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакологічна група. Фармакологічна група. Код ATX R05C. Відхарувальні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. **Склад Респеро Миртолу:** 1 капсула містить 120 мг дистилляту суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртолу Форте:** 1 капсула містить 300 мг дистилляту суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Показання.** У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситах). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; запальні захворювання шлунка, кишечника та жовчовивідних шляхів; тяжкі порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози. Капсули Респеро Миртолу** рекомендовано приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної 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 1 капсулі 2 рази на добу. Також ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 2 капсули Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Дітям віком від 3 до 10 років (даній препарат призначати 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. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном; при хронічному процесі приймати по 1 капсулі 3 рази на добу. Також ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії; для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Спосіб застосування та дози. Капсули Респеро Миртолу Форте** рекомендовано приймати

30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної 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. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Також ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (даній препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) призначати по 1 капсулі 2 рази на добу. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати больові явища і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються поодинокі випадки алергічних реакцій, у тому числі висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчочкам'яної і сечочкам'яної хвороби. **Виробник.** Г. Польша-Боскамп ГмбХ & Ко. КТ/Г. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG. Кілер Штрассе 11, 25551 Хоенлохштедт, Німеччина/Kieler Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Germany. ПП №4948/01/01, №4948/01/02. Для докладної інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте затверджено наказом МОЗ України №1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098 м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. Інструкції для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте № 1957 від 25.08.2020. 2. Federspil P, Wulkow 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]. Laryngorhinootologie. 1997;76(1):23-27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багаточентрового дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату (300 мг x4) та/або іншого ефірного масла у порівнянні 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 дослідження було включено 331 пацієнта з діагнозом гострий неускладнений синусит, 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 ефірної олії 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 (синуситах). UA-RES-01-2021-V1 - Visual. Затверджено 04/01/2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ELOM-080 (Респеро Миртол / Респеро Миртол форте): які переваги забезпечує фітопрепарат у лікуванні риносинуситу?

10 вересня у м. Гамбург (Німеччина) відбувся міжнародний симпозиум «Покращення мукоциліарного кліренсу: уроки від інфекцій верхніх дихальних шляхів до COVID-19», організований німецькою фармацевтичною компанією G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG. Її досвід розробки інноваційних рішень для лікування патології дихальної системи сягає 50 років. За цей час створено і впроваджено в практику багато дієвих лікарських засобів, серед яких ELOM-080 – стандартизований миртол, який представлений компанією Berlin-Chemie Menarini під торговою назвою Геломиртол у Європі та Респеро Миртол / Респеро Миртол форте в Україні. Одна зі сфер застосування ELOM-080, а саме лікування риносинуситу, активно висвітлювалося в рамках заходу як із позиції лікарів-клініцистів, так і з точки зору наукових досліджень.

Риносинусит – хвороба, яку часто сприймають не надто серйозно, – залишається однією з найактуальніших проблем у світовій і вітчизняній оториноларингології. Близько 20-40% від загальної кількості пацієнтів ЛОР-стаціонарів в Україні становлять саме хворі з риносинуситом. Патологія асоціюється з погіршенням якості життя пацієнтів (деякі з них описують порушення функціонування як більш виснажливе порівняно з таким при хронічному бронхіті, болю в попереку та ін.); збільшенням днів непрацездатності й витрат системи охорони здоров'я на лікування.

У комплексній терапії риносинуситу успішно застосовується стандартизований препарат Респеро Миртол / Респеро Миртол форте.

Він є дистилатом суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта й лимона (66:32:1:1). Стандартизація забезпечує точність дозування діючої речовини та прогнозований ефект. Препарат реалізує секретомоторну та секретолітичну дію; розріджує й прискорює виведення мокротиння, активуючи мукоциліарний кліренс; у високих дозах демонструє протигрибковий, імуномодулювальний, спазмолітичний і судинорозширювальний ефекти, що доведено в багатьох наукових працях.

Рекомендації EPOS (2012, 2020) та національні протоколи з ведення пацієнтів із синуситом рекомендують включення миртолу до складу комплексної терапії.



Під час симпозиуму медичний директор Park-Klinik Weißensee (м. Берлін, Німеччина), професор Ханс Бербом презентував результати досліджень, присвячених оцінці ефективності фітопрепарату ELOM-080 (в Україні представлений під торговою назвою Респеро Миртол / Респеро Миртол форте) у лікуванні гострого вірусного риносинуситу (ГВРС). Зокрема, було представлено дані випробування, виконаного групою науковців під керівництвом О. Pfaar, A.G. Beule, D. Jobst й ін. (2021).

– Я працював в одній із берлінських клінік, розрахованій на 50 ліжок-місць, де неодноразово з успіхом використовувався препарат ELOM-080. Також ми проводили дослідження його впливу на мукоциліарний кліренс на проспективних експериментальних моделях.

Отримані обнадійливі результати надихнули наукову групу на чолі з О. Pfaar розпочати спостереження, зокрема щодо оцінки ефективності ELOM-080 за наявності ГВРС. Це дуже поширене захворювання, яке суттєво впливає на якість життя пацієнтів і їхню продуктивність, збільшує кількість днів непрацездатності, підвищує витрати системи охорони здоров'я.

За перебігом риносинуситу буває гострим (ГРС), ГВРС, поствірусним (ГПРС) і бактеріальним (ГБРС), а також хронічним – ХРС (W.J. Fokkens et al., 2020). Основні клінічні симптоми захворювання – ринорея, синдром постназального затікання, закладеність носа, головний біль, відчуття розпирання/тиску в ділянці пазух, погіршення нюху/смаку.

Метою дослідження було визначити, чи забезпечує застосування ELOM-080 полегшення симптомів і скорочення термінів перебування дорослих пацієнтів із ГВРС у лікарні, порівняти ефективність 2-тижневої терапії ELOM-080 та плацебо.

За дизайном клінічне дослідження було рандомізованим, плацебо-контрольованим, сліпим. Набір у нього тривав із зими 2019-го до зими 2020 року. Планувалося включити в спостереження 463 пацієнти. Дослідження виконувалося за планом, розробленим в Університетській клініці Марбурга, в 23 дослідницьких центрах Німеччини (у 12 з них оцінювання виконували оториноларингологи, у 6 – лікарі-терапевти, у 5 – лікарі загальної практики). Максимальна тривалість симптомів на момент включення в спостереження становила 3 дні. Також критерієм включення був ступінь тяжкості симптомів ГВРС за Major Symptom Score (MSS) ≥ 8 , але ≤ 12 балів.

Критеріями виключення були: алергічний риніт, ГБРС, ХРС, астма (особливо загострення), лікування з приводу онкопатології, хронічні запальні захворювання кишечника.

Вираженість основних проявів ГВРС за MSS оцінювали як лікарі, так і пацієнти від «0» (симптом відсутній) до «4» (тяжкий ступінь). Оцінку симптомів здійснювали під час 4 візитів (день 0, 3, 7 і 14).

Лікування передбачало використання ELOM-080 по 1 капсулі 4 рази на день (1200 мг) курсом 14 днів, а також парацетамолу (в разі крайньої потреби). Заборонялося застосування назальних спреїв-деконгестантів, муколітиків, знеболювальних засобів, антибактеріальних препаратів (АБП), антигістамінних препаратів.

Первинними кінцевими точками були визначені показники MSS під час візитів 3 (день 7) і 4 (день 14), оцінені лікарем; вторинними – показники MSS під час візитів 2,



Рис. 1. Первинна кінцева точка: показник MSS за оцінкою лікаря

Примітка: показник MSS – показник тяжкості симптомів за Major Symptom Score.

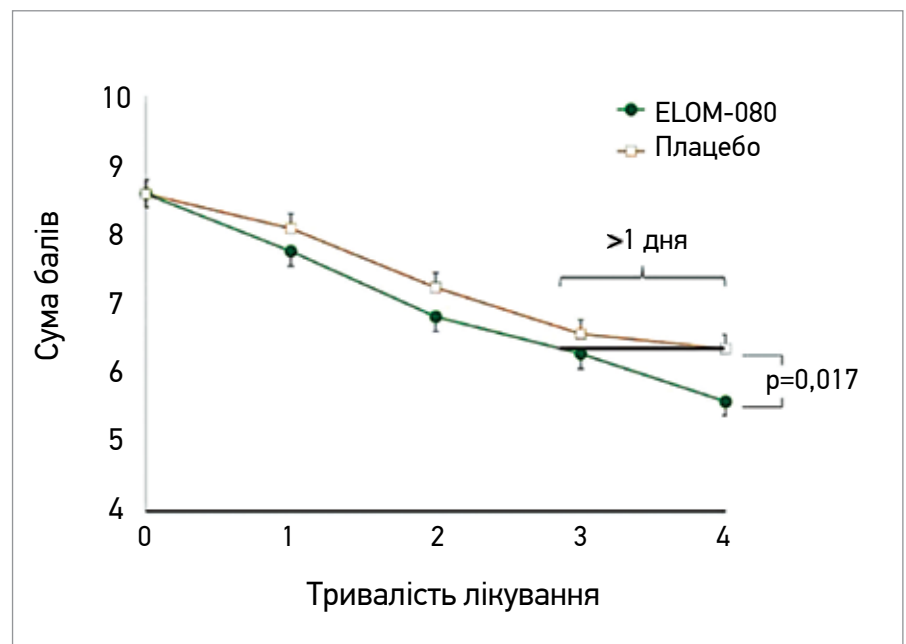


Рис. 2. Вторинна кінцева точка: показник MSS за оцінкою пацієнта

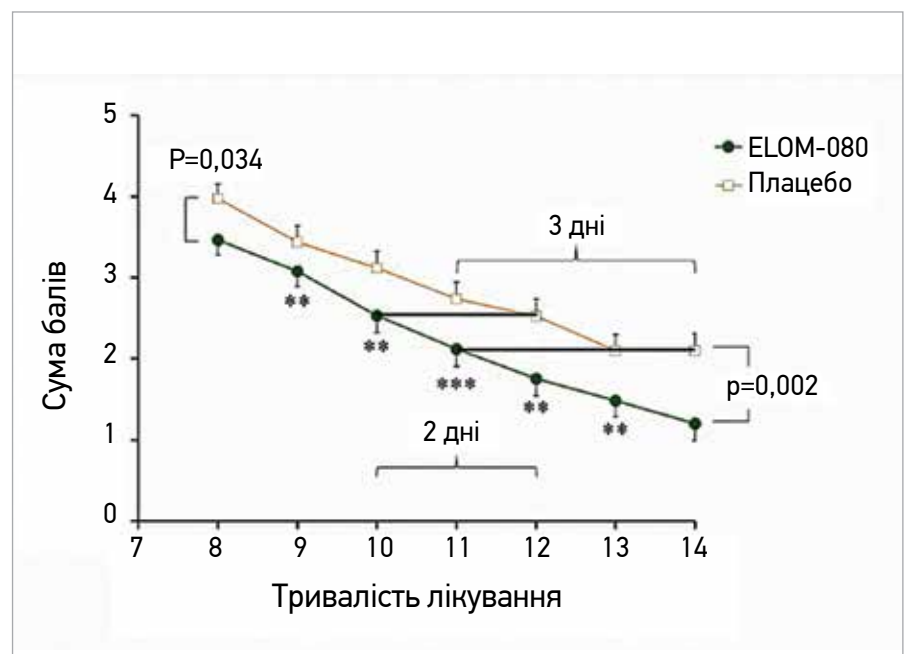


Рис. 3. Вторинна кінцева точка: показник MSS за оцінкою пацієнта, тривалість лікування

3 і 4 за оцінкою пацієнта; показник MSS під час візиту 2, оцінений лікарем; кількість хворих, які відповіли на лікування, під час візитів 2, 3, 4; переносимість тощо.

Крім цього, досліджували концентрацію вірусу, мазок з носа (день 0 і 3). Виділялися типові збудники ГВРС: риновіруси людини (підтипи А, В, С); вірус грипу А (підтип H1N1); респіраторно-синцитіальний вірус; аденовірус; коронавірус людини (підтипи HKU1, NL63, OC43, 229E).

Загалом було рандомізовано 463 пацієнти, первинний аналіз пройшли 458, протоколу лікування дотрималися 420 учасників.

Вже під час 3-го візиту лікарі констатували суттєве покращення клінічної картини на фоні терапії ELOM-080 порівняно з такою на фоні застосування плацебо. Ця тенденція зберігалася та посилювалася на 7-й і 14-й дні спостереження (рис. 1).

Продовження на стор. 6.

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 зіджування 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 сплаченим пересиланням (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) і поверніть: Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Фішерс Лейн, Роквіль, MD 20852-9787, або Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або Зателефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 для запити 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: drcusa@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 pharmacosvigilance.ukraine@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. ТОВ «МСД Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038. тел/факс: +38 044 393 74 80 www.msd.ua

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



Молнупіравір, або «Пігулка одужання» для амбулаторних хворих на COVID-19

З настанням осені знову збільшився рівень захворюваності на COVID-19 як в усьому світі, так і в Україні. Особливості сучасного лікування COVID-19 розглядалися на науково-практичній конференції «Мистецтво лікування: лікування і профілактика інфекційних та неінфекційних захворювань», яка відбулася 15 вересня під егідою ВГО «Асоціація превентивної та антиейджинг медицини». Декілька доповідей, представлених на цьому заході, було присвячено особливостям сучасної етіотропної терапії COVID-19 згідно з даними доказової медицини. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з основними положеннями доповіді професора Віктора Володимировича Маврутенкова «COVID-19. Мінімізація ризиків розвитку ускладнень захворювання».

На початку свого виступу Віктор Володимирович підкреслив, що пандемія COVID-19 стала вагомим приводом для проведення вакцинації: нині 59,9% населення земної кулі повністю завершило вакцинацію проти COVID-19 – повний курс щеплення отримали 63,5% та 74,7% мешканців Північної та Південної Америки, 69,6% і 65,8% населення Азії та Європи відповідно. Незважаючи на зростання рівня вакцинації у всьому світі, продовжують фіксувати нові спалахи інфекції. Лише в Україні станом на 1 вересня зареєстровано 5056378 випадків COVID-19, з них 108 841 завершився летальним наслідком, а протягом 22-28 серпня зафіксовано >9000 нових випадків захворювання. Нині встановлено фактори, які збільшують імовірність тяжкого перебігу COVID-19, підвищують ризик госпіталізації та летального наслідку. До них належать похилий вік (>60 років), наявність супутнього цукрового діабету й інших метаболічних захворювань, ожиріння з індексом маси тіла ≥ 30 кг/м², а також хронічні захворювання нирок, серйозні серцево-судинні патології (вади серця, перикардит), хронічні обструктивні захворювання легень, муковісцидоз, активний рак, стан після трансплантації кісткового мозку, набутий та вроджений імунodefіцит, вагітність, цироз печінки, хронічні прогресуючі ураження центральної нервової системи, серпоподібна клітинна анемія. Наразі існує нагальна потреба у своєчасному призначенні ефективних і безпечних ліків, попередженні прогресування та розвитку ускладнень COVID-19.

Доповідач навів деякі характерні риси перебігу пандемії COVID-19. На першому (доепідемічному) етапі, який тривав до грудня 2019 р., широко розповсюджувалися антивакцинальні фейки, система охорони здоров'я не була готова до нової епідемії, не мала достатньої кількості кисневих апаратів і засобів етіотропної хіміотерапії, лікарі неконтрольовано призначали значну кількість антибіотиків. Другий етап пандемії – період емпіричної терапії (довакцинальний етап); характеризується активним пошуком і розробкою етіотропних засобів для системної противірусної терапії, застосуванням препаратів без належної доказової бази (азитроміцин, івермектин, гідроксихлорохін), відсутністю стандартизованого протоколу терапії. Третій етап – період триваючої пандемії; ознаменувався появою першої вакцини, першого етіотропного препарату для проведення системної противірусної терапії у стаціонарних умовах (ремдесивір) і застосуванням двох пероральних засобів для лікування амбулаторних хворих (комбінація нірматрелвіру з ритонавіром, молнупіравір).

ризик госпіталізації чи смерті (ВШ 0,67; 95% ДІ 0,46-0,99) амбулаторних хворих на COVID-19 та не асоційований з достовірним розвитком будь-яких побічних ефектів. До такого самого висновку дійшли інші вчені. Порівняно зі стандартною терапією або застосуванням плацебо, молнупіравір знижує ризик смерті: при його прийомі кількість летальних наслідків зменшується на 10,9 на 1000 хворих (95% ДІ 12,6-4,5) (Pitre T. et al., 2022).

Безпечність різноманітних доз молнупіравіру аналізували в метааналізі 4 досліджень (n=2241). Імовірність появи будь-яких побічних дій при застосуванні 200 мг (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,78-1,20; p=0,80), 400 мг (ВШ 0,81; 95% ДІ 0,64-1,02; p=0,07) та 800 мг (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,83-1,06; p=0,36) молнупіравіру не перевищувала таку для плацебо (Amani B. et al., 2022). Також прийом 200 мг (ВШ 0,81; 95% ДІ 0,41-1,63; p=0,57), 400 мг (ВШ 0,82; 95% ДІ 0,41-1,61; p=0,56) та 800 мг (ВШ 0,59; 95% ДІ 0,59-1,08; p=0,15) молнупіравіру не сприяв виникненню будь-яких серйозних побічних реакцій порівняно із плацебо.

Автори іншого метааналізу проаналізували значну кількість систематичних оглядів (n=60) і довели хорошу переносимість та ефективність молнупіравіру в лікуванні COVID-19 легкої, помірної тяжкості, а також назвали молнупіравір «пігулкою одужання» від COVID-19 (Kamal L. et al., 2022).

Наявність такої переконливої доказової бази щодо хорошої ефективності та безпеки молнупіравіру стала підставою для схвалення його застосування Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для лікування легкої та середньотяжкої форми COVID-19 в амбулаторних хворих (2022). Молнупіравір внесено до європейських клінічних рекомендацій (Bellino S. et al., 2022) та настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо лікування COVID-19 (WHO, 2022). В обох настановах передбачено необхідність застосування молнупіравіру в амбулаторних хворих на COVID-19 з високим ризиком госпіталізації та рекомендовано призначати його по 800 мг 2 р/добу протягом 5 днів.

Спікер підкреслив, що чинними показаннями для призначення молнупіравіру є підтверджений випадок COVID-19 у пацієнтів віком >18 років із масою тіла ≥ 40 кг, перші 5 днів захворювання, легка чи середньотяжка форма COVID-19 (сатурація кисню $\geq 93\%$, частота дихальних рухів ≤ 30), високий ризик тяжкого перебігу COVID-19. Препарат не застосовують для експозиційної профілактики.

Професор В.В. Маврутенков порівняв деякі фармакологічні характеристики ремдесивіру, нірматрелвіру/ритонавіру та молнупіравіру. Ремдесивір можна застосовувати лише внутрішньовенно в умовах стаціонару, комбінація нірматрелвіру/ритонавіру і молнупіравір призначаються перорально амбулаторним пацієнтам. На відміну від ремдесивіру та нірматрелвіру/ритонавіру, молнупіравір характеризується мінімальною кількістю лікарських взаємодій: зафіксовано лише 7 видів небажаних реакцій при застосуванні молнупіравіру, натомість прийом нірматрелвіру/ритонавіру та ремдесивіру асоційований із 14 і 37 видами різноманітних ятрогенних реакцій відповідно. Нірматрелвіру/ритонавір, на відміну від молнупіравіру, взаємодіє з великою кількістю ліків (їхня кількість перевищує 30 діючих речовин), тому перед його призначенням необхідно дбайливо зібрати фармакологічний анамнез і врахувати ймовірні лікарські взаємодії. Молнупіравір можна безпечно поєднувати з іншими ліками, котрі деякі пацієнти повинні постійно приймати щодо супутньої патології, без попереднього уточнення фармакологічного анамнезу.

Несприятливі реакції під час застосування молнупіравіру є нечисельними та з'являються дуже рідко; найчастіше хворі констатують послаблення, появу нудоти та запаморочення. Всі зазначені небажані реакції можуть бути також проявами COVID-19, тому слід намагатися утриматися від відміни молнупіравіру



В.В. Маврутенков

та за можливості продовжити його прийом. Загалом несприятливі реакції під час лікування молнупіравіром і протягом 14 днів після завершення / припинення терапії спостерігаються лише в 2% пацієнтів, анафілаксія та анафілактоїдні реакції зафіксовані в <1% випадків. **Завдяки МОЗ та компанії-виробнику в Україні наявний молнупіравір у ЛПЗ. Кожен сімейний лікар має змогу призначити ефективне етіотропне лікування COVID-19 на безоплатній основі за кошти держави.**

Віктор Володимирович навів декілька практичних порад щодо застосування молнупіравіру. Молнупіравір рекомендований винятково для перорального прийому й амбулаторного лікування хворих. Капсули молнупіравіру необхідно вживати цілими. За випадкового пропуску планового прийому препарату та якщо минуло >10 год від цього часу, не слід приймати подвійну дозу молнупіравіру, наступну дозу препарату необхідно прийняти у встановлений час. Одночасно з молнупіравіром категорично заборонено приймати ентеросорбенти. Якщо після прийому молнупіравіру сталося блювання, слід визначити наявність капсул у блювотних масах і врахувати час, що минув із моменту вживання препарату до виникнення блювоти. Терапія молнупіравіром не потребує додаткового застосування гепатопротекторів, пробіотиків, імуномодуляторів або призначення внутрішньовенних інфузій з метою підтримання печінки. Прийом молнупіравіру не є протипоказанням для проведення щеплень проти COVID-19. Якщо пацієнт, який отримував молнупіравір, потрапив до стаціонару, доцільно продовжити прийом препарату в поєднанні з ремдесивіром, іншими імуномодулювальними ліками чи стандартною терапією. Використання молнупіравіру в педіатричній практиці заборонено через наявність хондротоксичної дії; його не можна застосовувати під час вагітності, тому жінкам фертильного віку слід рекомендувати перед початком прийому препарату зробити тест на вагітність та суворо дотримуватися контрацепції під час лікування молнупіравіром. Чоловікам також слід вживати заходів контрацепції на час прийому молнупіравіру та ще протягом 5 днів після його завершення. Пацієнтам, які годують груддю, необхідно призупинити лактацію на час прийому препарату та протягом 4 днів після завершення курсу лікування.

Умовами якнайшвидшого подолання пандемії COVID-19 є проведення тотальної імунізації, призначення ефективної та безпечної системної етіотропної терапії, заснованої на принципах доказової медицини. Легкий та середньотяжкий перебіг COVID-19 у дорослих віком >18 років із високим ризиком прогресування захворювання – привід для призначення молнупіравіру, котрий є препаратом прямої противірусної дії. Молнупіравір працює шляхом спричинення помилок у синтезі РНК SARS-CoV-2, пригнічуючи реплікацію вірусу. Його призначення дозволяє прискорити одужання, знизити ризик госпіталізації та/або смерті хворих на COVID-19. Використання молнупіравіру повністю відповідає принципам доказової медицини. Всесвітня організація охорони здоров'я та європейські настанови з лікування COVID-19 рекомендують призначати молнупіравір у дозі 800 мг (4 капсули по 200 мг) 2 р/добу (кожні 12 год) протягом 5 днів. Молнупіравір характеризується мінімальною кількістю лікарських взаємодій, тому його можна використовувати в пацієнтів, які приймають супутні ліки без корекції дозування самого молнупіравіру чи супутніх препаратів.

Наразі молнупіравір зареєстровано в Україні; його використання при COVID-19 схвалено національним регулятором, і він незабаром буде наявний у лікарнях та фармацевтичних мережах (уже поставлено 300 000 курсів препарату, з яких 234 000 розподілено між лікарськими установами первинної ланки). Молнупіравір вважають своєрідною «пігулкою одужання» для амбулаторних хворих на COVID-19.

Підготувала Тетяна Можина



ELOM-080 (Респеро Миртол / Респеро Миртол форте): які переваги забезпечує фітопрепарат у лікуванні риносинуситу?

Продовження. Початок на стор. 3.

Що стосується вторинних кінцевих точок, то на фоні застосування ELOM-080 відзначалися переваги при порівнянні показника MSS за оцінкою пацієнта (рис. 2), а також скорочення тривалості лікування (приблизно на 3 дні порівняно з такою на фоні прийому плацебо; рис. 3), суттєве зменшення концентрації збудника (рис. 4).

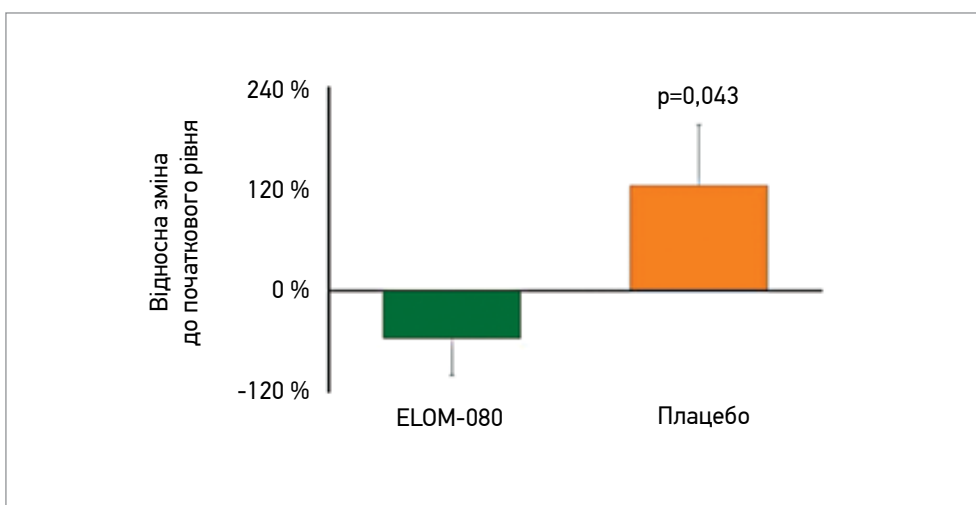


Рис. 4. Вірусне навантаження

Аналізуючи результати дослідження, можна зробити такі висновки:

- зафіксоване відчутне зменшення вираженості клінічних симптомів ГВРС у групі застосування ELOM-080 на 7-й і 14-й день;
- уже на 4-й день лікування спостерігалися переваги ELOM-080 перед плацебо щодо покращення самопочуття пацієнтів;
- завдяки ELOM-080 тривалість лікування скорочувалася в середньому на 3 дні;
- також фітопрепарат забезпечував вагоміше зниження вірусного навантаження, що корелювало з послабленням симптоматики;
- ELOM-080 потенційно здатний запобігати вторинній бактеріальній суперінфекції.

Як показують наукові дослідження, призначення ELOM-080 пацієнтам із гострими респіраторними захворюваннями є доцільним. **Препарату Респеро Миртол притаманна антибактеріальна дія, завдяки чому можна зменшити ймовірність необґрунтованого використання АБП.**

➤ В експериментальних роботах J. Gramann і співавт. (2000) стандартизований миртол чинив антиоксидантну дію, нейтралізував агресивні вільні радикали кисню, блокував активацію лейкоцитів.

➤ У проспективному порівняльному неінтервенційному дослідженні S. Gottschlich і співавт. (2018) зіставили ефективність 2-тижневого лікування ELOM-080 і BNO 1016 у 228 пацієнтів із ГРС. Обидва засоби експерти оцінили як ефективні й безпечні. **Однак терапія ELOM-080 супроводжувалася швидшим і кращим усуненням клінічних симптомів (зокрема, болю в ділянці обличчя), а також отримала вищу оцінку від пацієнтів щодо поліпшення загального самопочуття.**

➤ Дані, отримані в рамках 100 доклінічних спостережень і рандомізованих клінічних досліджень, які об'єднали 6200 пацієнтів різних вікових груп, чітко засвідчили: препарати на основі стандартизованого миртолу мають виражений секретолітичний ефект і секретомоторну активність, протизапальну дію, полегшують евакуацію патологічного секрету з порожнини носа і навколососових пазух (Токарева Н.М. і співавт., 2021).

➤ J. Thomsen і співавт. (2021) встановили, що фітопрепарат виявляє віруліцидну й віростатичну активність стосовно збудників респіраторних вірусних інфекцій – вірусу грипу типу А, риновірусу, респіраторно-синцитіального вірусу, аденовірусу. Ефекти найбільше виражені щодо РНК-вірусів з оболонкою. Концентрації з віруліцидною та віростатичною активністю *in vitro* зіставні з ефективними *in vivo* для зазначених монотерпенів. Це дозволяє очікувати протівірусної дії фітопрепарату і в клінічних умовах.

На українському ринку представлено 2 лікарські форми препарату: кишковорозчинні капсули по 120 мг (Респеро Миртол) та 300 мг (Респеро Миртол форте).

- ✓ Дітям віком 3-10 років за наявності клінічних ознак гострого запалення (синуситу, бронхіту) рекомендовано застосовувати по 1 капсулі Респеро Миртол 120 мг 4-5 р/добу, у разі хронічного процесу – по 1 капсулі 3 р/добу.
- ✓ Дорослим та дітям віком понад 10 років за наявності гострого запалення рекомендовано застосовувати по 2 капсули 4-5 р/добу препарату Респеро Миртол 120 мг або по 1 капсулі 3-4 р/добу – Респеро Миртол форте 300 мг.

Рекомендовано приймати препарат за 30 хв до їди, запиваючи великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Застосовується в період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення.

➤ **Багатогранні терапевтичні ефекти препарату ELOM-080 (Респеро Миртол / Респеро Миртол форте) та переконлива доказова база є підґрунтям для активного використання фітозасобу в комплексній терапії ГРС і подальшого дослідження в клінічних умовах.**



МОЗ у співпраці з Міністерством цифрової трансформації розвиває цифрові навички медичних працівників

Цифрова компетентність у медичній сфері на сьогодні є невіддільною складовою компетенції професійної, адже робота в Електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ) передбачає високий рівень цифрової грамотності медичних працівників. Для стимулювання розвитку цифрової компетентності медичних працівників Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України було внесено зміни до порядку проведення атестації лікарів, що передбачають нарахування додаткових балів медичним працівникам під час атестації за підвищення їхнього рівня цифрових компетенцій.

На платформі «Дія. Цифрова освіта» з'явився новий освітній серіал про регіональну цифрову трансформацію. Одна із серій цього серіалу присвячена темі цифрової медицини та змінам і пріоритетам, які зараз впроваджуються в цьому напрямі в нашій країні.

Цими днями МОЗ долучається до національної інформаційної кампанії, котру проводить Міністерство цифрової трансформації України і котра має на меті сприяти всім охочим в опануванні цифрових навичок. Проєкт дозволяє дізнатися більше про те, як посилити свої можливості в професійній діяльності, навчанні, спілкуванні та саморозвитку. Для цього слід долучитися до виконання інтерактивних завдань у соціальних мережах «Дія. Цифрова освіта».

«У наш час цифрові навички є необхідними для лікаря і суттєво впливають на його професійну діяльність, – говорить Марія Карчевич, заступниця міністра охорони здоров'я з питань цифрового розвитку. – Постійний професійний розвиток, у тому числі й посилення цифрової грамотності медичних працівників, є одним із наших пріоритетних завдань».

Віктор Ляшко: «Попри війну ми продовжуємо працювати над удосконаленням медичної допомоги пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями»

Відбулися ІХ Амосовські читання. За традицією, започаткований ще 2013 року захід за проводиться в грудні і присвячений новітнім методам діагностики та лікування хвороб серцево-судинної системи.

Виступаючи перед учасниками читань, міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко наголосив на тому, що повномасштабна війна, розв'язана російською федерацією, змінила пріоритети в розвитку медицини, тому цього року наукова конференція присвячена лікуванню вогнепальних поранень і бойових травм. Реалії сьогодення такі, що нині у відділеннях спеціалізованих закладів незалежно від їхнього профілю переважно отримують лікування військові і цивільні пацієнти, які постраждали від атак на міста та інфраструктурні об'єкти.

Проте проблеми хвороб серцево-судинної системи не втратили актуальності. Вони залишаються домінуючою причиною смертності в усьому світі загалом і в Україні зокрема. Ба більше, наслідки війни зумовлюють погіршення загального фізичного стану населення нашої країни, а також спричиняють ускладнення в аспекті ментального здоров'я, що, за прогнозами експертів, неодмінно матиме негативний вплив на здоров'я серця.

«У 2023 році ми розпочинаємо комплексний моніторинг цих програм, адже вже сьогодні виявляємо проблеми, частина з яких лежать у площині організації допомоги, частина – в її наданні на місцях, а частина припадає на зловживання, які першочергово потрібно виправляти. До прикладу, смертність від інфаркту міокарда в закладах, які не законтрактовані з Національною службою здоров'я України, більша майже вдвічі, а коронароангіографії там проводяться аж у 80 разів рідше. Моніторингові заходи щодо інсультів та інфарктів стануть першими напрямками, й на накопиченому досвіді будуватиметься майбутня комплексна система моніторингу та забезпечення якості профільної допомоги в Україні», – підкреслив Віктор Ляшко.

Міністр також зауважив, що із самого початку впровадження програми медичних гарантій одним з пріоритетів її розвитку стало надання медичної допомоги в разі інфарктів та інсультів. Цей фокус забезпечив не лише конкурентоспроможні пакети та тарифи, а й пріоритети у формуванні маршрутів пацієнта, закупівлі та розподілі обладнання тощо.

«З перших днів повномасштабної війни наш інститут перейшов на військовий рейки. Ми розгорнули нові приймальні, оперативно впровадили протоколи обстеження та надання допомоги пораненим, узгодили маршрути таких пацієнтів. Увесь персонал діагностичних та лікувальних служб був переведений на цілодобовий режим роботи. Тож цілодобово приймали поранених – і цивільних киян, поранених внаслідок ракетних обстрілів, і військових. Загалом з 2014 року в Інституті Амосова пролікували 597 учасників війни з РФ, які мали патологію серця та магістральних судин, з них 40 – із бойовою травмою серця та судин. Було виконано 426 інтервенцій. Ми продовжуємо традицію нашого вчителя. Під час Другої світової війни Микола Амосов був військовим хірургом у польовому пересувному госпіталі. У ньому лише 5 хірургів з 1941 по 1945 рік прооперували понад 50 тисяч поранених», – зазначив директор Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Василь Лазоричинець.

Лозап® Плюс

лозартан калію 50 мг, гідрохлортіазид 12,5 мг



MAT-UA-2200583

1 раз
на добу

50 мг лозартану калію +
12,5 мг гідрохлортіазиду*



Перша лінія терапії
артеріальної гіпертензії,
згідно з рекомендаціями
ISH 2020¹

1 раз на добу

Контроль АТ
протягом 24 годин

*Наведені вище зображення таблеток носять ілюстративний характер та відрізняються від реального виду.

ISH — International Society of Hypertension (Міжнародне товариство з артеріальної гіпертензії);

Інформація призначена для ознайомлення виключно спеціалістом охорони здоров'я, якому вона адресована та чие ім'я зазначено у зверненні вище; вона не може копіюватись з метою розповсюдження чи передачі для ознайомлення третіми особами. Не є рекламою. З повною інформацією про препарати можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату. 1. Unger T, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75:1334–1357.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лозап® Плюс, таблетки, вкриті оболонкою, по 50 мг/12,5 мг.

РП №UA/9435/01/01. Наказ МОЗ України №1212 від 30.05.2019.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Україна, м.Київ, 01033, вул. Жилианська, 48-50а,

тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01

sanofi

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Редакційна колегія

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

Засновник – Ігор Іванченко

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Головний редактор

В'ячеслав Килимчук

Редакція zu@health-ua.com

Відділ реклами та маркетингу zooya@health-ua.com

..... artemenko@health-ua.com

Відділ передплати..... podpiska@health-ua.com

Адреса для листування

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

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

Газету віддруковано в ТОВ «РЕАЛ ПРІНТ»,

01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 27, оф. 10.

Підписано до друку: грудень 2022 р.

Замовлення № 1301222. 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



НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Як подолати тривогу й астенію швидко та безпечно?

О.С. Чабан 36-37

Нервова система як пускова ланка загального адаптаційного синдрому та її стан за умов різних адаптаційних реакцій

О.М. Радченко 38-39, 43

Відновлення рівня ГАМК як перспективна терапія

посттравматичного стресового розладу 40-41

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія:

оновлений погляд на можливість сучасної

підтримувальної терапії 42-43

Прегабалін при нейропатичному болю в умовах первинної медичної

допомоги: рекомендації щодо підбору та титрації дози

R. Freynhagen, R. Baron, Y. Kawaguchi та ін 45-46

Особливості ведення пацієнтів із міастенічним кризом

О.І. Кальбус 47

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

ELOM-080 (Респеро Миртол / Респеро Миртол форте):

які переваги забезпечує фітопрепарат у лікуванні риносинуситу?

Х. Бербом 3, 6

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 6, 35

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Молнупіравір, або «Пігулка одужання»

для амбулаторних хворих на COVID-19

В.В. Маврутенков 5

Скелетно-м'язовий біль у постковідному періоді:

що потрібно знати клініцисту?

Є.Д. Єгудіна 12-13

Амбулаторне лікування COVID-19: роль протизапальної терапії

Є.Д. Єгудіна 14-15

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Вибір антисептика при захворюваннях верхніх дихальних шляхів

Ю.В. Гавриленко 21-22

Нефропротекція при діабетичній нефропатії в запитаннях і відповідях

Л.П. Мартинюк 28

Амтолметин гуацил – нестероїдний протизапальний препарат

з гастропротекторними властивостями 48

ЗМІСТ

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Сучасні нутрицевтичні комплекси в офтальмології

Р.Л. Скрипник, І.Д. Скрипниченко..... 16-17

Офтальмологічні прояви інфекційних захворювань

С.О. Риков 18

Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні косоокості

М.О. Щадних..... 19

ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

Диференційована профілактика природжених вад

розвитку плода в жінок репродуктивного віку з урахуванням

поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази..... 24-25

НЕФРОЛОГІЯ

Значення середземноморської дієти для пацієнтів

із хронічною хворобою нирок

P. Chauveau, M. Aparicio, V. Bellizzi та ін..... 29

УРОЛОГІЯ

Комбінована неантибактеріальна терапія пацієнтів

із гострим неускладненим циститом: відхід від стереотипів

О.Д. Нікітін, В.С. Грицай, П.О. Самчук та ін..... 30-32

Сучасна бойова травма

органів сечостатевої системи

С.В. Головка..... 33

РЕВМАТОЛОГІЯ

Доцільність, можливості та переваги колхіцину

в лікуванні подагри

І.Ю. Головач..... 34-35

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 «Пульмонологія,

алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «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

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



Є.Д. Єгудіна, д.м.н., професор, МЦ «Клініка сучасної ревматології», м. Київ

Скелетно-м'язовий біль у постковідному періоді: що потрібно знати клініцисту

Хоча при COVID-19 зазвичай домінують респіраторні прояви, клінічний досвід і дані літератури свідчать, що всі органи та системи можуть бути прямо чи опосередковано (наприклад, через ушкодження цитокинами) залучені до перебігу коронавірусної інфекції. Крім того, часто має місце широкий спектр клінічних станів, котрі розвиваються після перенесеної гострої фази COVID-19. До них відноситься скелетно-м'язовий біль (СМБ), який виникає більш ніж у половини пацієнтів, котрі перенесли коронавірусну інфекцію. У цьому матеріалі представлено огляд нових даних щодо больового синдрому, який спостерігається в постковідному періоді, його розповсюженості, патогенезу, факторів ризику, а також шляхів оптимізації терапії.



Є.Д. Єгудіна

Тривалі симптоми, які часто мають місце у хворих на COVID-19 (так званий Long COVID), є розповсюдженим явищем і викликають неабияке занепокоєння лікарів. Відповідно до визначення Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (NICE), під Long COVID слід розуміти симптоми, які розвиваються під час або після перенесеної гострої коронавірусної інфекції і зберігаються понад 4 тижні [1]. Long COVID зазвичай характеризується значним розмаїттям клінічних проявів, серед яких найчастіше зустрічаються втома, задишка, біль, нездужання після фізичного навантаження, тривале підвищення температури тіла, когнітивна дисфункція [2-4].

За оцінками експертів, на початку грудня 2021 року 1,3 млн осіб у приватних домогосподарствах Великої Британії мали ознаки Long COVID, із них 64% повідомили про несприятливий вплив симптомів на здатність виконувати повсякденну роботу [5]. Є кілька теорій, які пояснюють етіологію Long COVID: тривала присутність вірусу, повторне інфікування тим самим або, можливо, іншим штамом SARS-CoV-2, ушкодження ендотелію, гіперкоагуляція, дизавтономія, дисфункція імунної відповіді, що призводить до розвитку хронічного запалення [6-9].

Дуже поширеним проявом Long COVID є СМБ, котрий характеризується залученням суглобів, м'язів, сухожиль і зв'язок [10]. Систематичний огляд і метааналіз (35 досліджень) продемонстрували, що загальна поширеність СМБ може досягати 65,2%. При цьому досить часто біль виникав через 16 тижнів після виписки зі стаціонару [11].

Окрім негативного впливу на функціональний стан людини та якість її життя, пов'язану зі здоров'ям, СМБ завдає значних економічних збитків, зумовлених зниженням продуктивності праці та витратами на лікування болю [12-14]. Враховуючи значну поширеність СМБ, існує нагальна потреба в цілісному розумінні механізмів розвитку цього болю з метою розроблення відповідних терапевтичних підходів.

Ймовірні патофізіологічні механізми розвитку СМБ

Більшість дослідників пов'язують СМБ у хворих на COVID-19 із розвитком тривалого запального процесу, асоційованого з прозапальними цитокинами та гіперактивацією імунної системи. Іншим механізмом формування СМБ вважається пряме проникнення вірусу в клітини м'язів і нервової системи за допомогою рецептора ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) [15, 16]. Також було продемонстровано, що виникненню ноципластичного СМБ сприяє індукована запаленням і нейротропним вірусом підвищена збудливість нейронів периферичної та центральної нервової систем. Певну роль можуть відігравати й обтяжливі психосоціальні фактори, такі як соціальна ізоляція, страх і тривога [17].

На можливість прямого вірусного ушкодження м'язів вказує підвищення рівня сироваткової креатинінази (маркер ушкодження м'язів) при COVID-19, особливо в пацієнтів із симптомами міалгії [18-21]. Ознаки ушкодження м'язів було виявлено шляхом гістологічного та гістохімічного дослідження скелетної м'язової тканини, отриманої при автопсії померлих унаслідок COVID-19. Зокрема, дослідники зафіксували патологічні ознаки, характерні для міопатій, а також ознаки периферичної нейропатії [22-24]. Ці результати були додатково підтвержені даними електроміографії й дослідженнями нервової провідності [25]. Так, нещодавнє дослідження, проведене за участю пацієнтів із Long COVID, у більшості з них підтвердило наявність нейропатії дрібних волокон [26]. Міопатія й периферична нейропатія також можуть спричинити міалгію та розвиток нейропатичного болю при Long COVID.

SARS-CoV-2 зумовлює надмірну запальну реакцію (так званий цитокиновий шторм) [27-30]. При цьому аномальне підвищення рівнів прозапальних цитокинів (включаючи інтерлейкін-1 β) зберігається навіть через 6 місяців після появи симптомів COVID-19, а також у пацієнтів із безсимптомним перебігом гострої фази захворювання [31]. Відомо, що тривалий вплив прозапальних медіаторів, особливо фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-1 β і хемокінів, сприяє периферичній сенсibiliзації й підвищеній збудливості ноцицепторів шляхом взаємодії з мембранними рецепторами, а також підвищенню чутливості спинного мозку та вищих мозкових центрів, залучених до обробки больових відчуттів, тобто центральної сенсibiliзації [32-35].

Наявність емоційних стресових факторів у контексті COVID-19 може призвести до погіршення вже існуючого СМБ або підвищити ризик розвитку нового болю після гострої інфекції. Добре відомо, що високі рівні тривоги, депресії, соціальна ізоляція, страх і симптоми посттравматичного стресу посилюють больові відчуття та сприяють хронізації болю. На рисунку 1 узагальнено гіпотетичні механізми та фактори ризику СМБ у пацієнтів із Long COVID.

Фактори ризику

Лише 6 із 35 досліджень повідомили про фактори ризику, пов'язані з поширеністю симптомів СМБ у пацієнтів із Long COVID [36-41]. У 3 дослідженнях було виявлено статеві відмінності, причому жінки значно частіше повідомляли про міалгію й артралгію, ніж чоловіки [41-43]. Це очікуваний результат, оскільки СМБ загалом є більш поширеним у жінок [44]. Іншим поясненням можуть бути біологічні статеві відмінності щодо експресії рецепторів ACE 2, а також трансмембранної сериної протеази (TMPRSS) [45].

У 2 дослідженнях було виявлено протилежні тенденції зв'язку між віком і поширеністю СМБ різного походження: збільшення віку асоціювалося зі зростанням поширеності артралгії ($p < 0,001$) та зниженням поширеності міалгії ($p < 0,05$) [41, 42].

Дослідження Karaarslan і співавт. виявило статистично значущий зв'язок між високим індексом маси тіла (ІМТ) і підвищеним ризиком розвитку стійкої артралгії ($p = 0,012$) та міалгії

($p = 0,015$), що узгоджується з висновками інших дослідників [43].

Дослідження, які вивчали зв'язок між тяжкістю гострої фази COVID-19 (надходження до відділення інтенсивної терапії) та ризиком СМБ, показали суперечливі результати. Leite та співавт. виявили, що надходження до відділення інтенсивної терапії пов'язане з більшою поширеністю болю через 1 місяць після госпіталізації, тоді як Taquet і співавт. вказують на нижчу поширеність міалгії через 6 місяців [41, 46].

Наявність міалгії під час госпіталізації або розвитку гострої інфекції COVID-19 було визначено Fernández-de-las-Peñas і співавт. як фактор ризику СМБ у пацієнтів із Long COVID. За їхніми даними, 42,5% пацієнтів із міалгією під час гострої фази захворювання повідомили про тривалий СМБ у віддаленому періоді порівняно з 34,5% осіб без міалгії (відносний ризик 1,41; 95% довірчий інтервал 1,04-1,904; $p = 0,02$) [47].

Гіпотезу про те, що міалгія як початковий симптом є фактором ризику болю після COVID-19, нещодавно підтверджено дослідженням типу «випадок – контроль» [17]. Це дослідження вказує на те, що не лише міалгія, а й наявність головного болю під час гострої COVID-19 також є фактором ризику розвитку СМБ.

Переважаюча локалізація болю у пацієнтів із Long COVID

При опитуванні учасників, які перенесли COVID-19, у часовому проміжку від 6 до 10 місяців (в середньому 8,4 місяця) після виписки зі стаціонару 887 (45,1%) осіб повідомили про

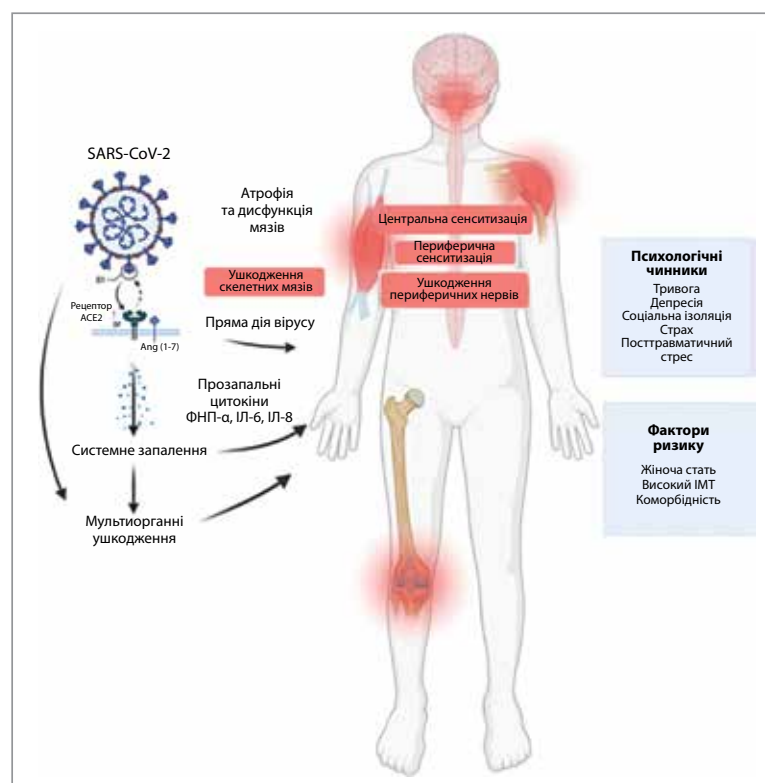


Рис. 1. Патофізіологічні механізми розвитку СМБ у пацієнтів із Long COVID

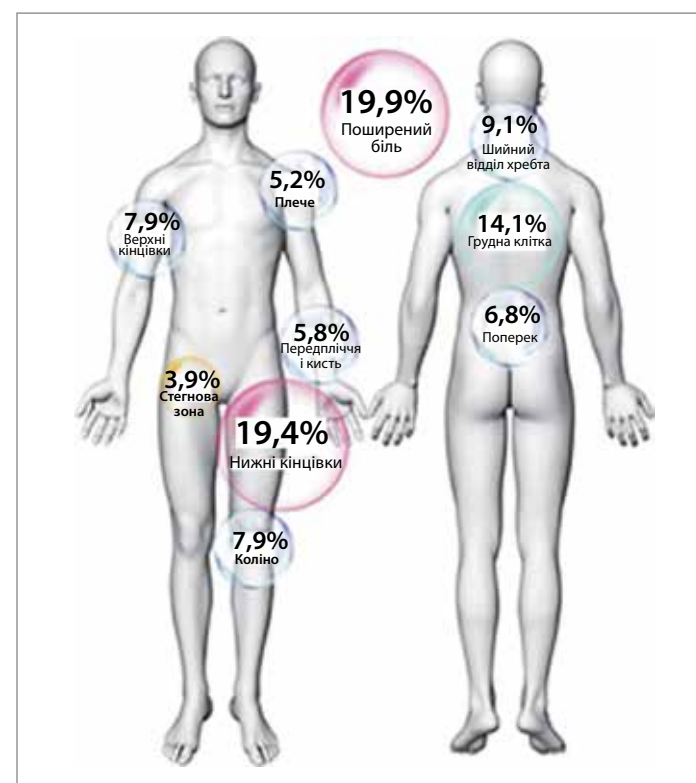
Примітки: ФНП- α – фактор некрозу пухлини- α ; ІЛ – інтерлейкін.

Рис. 2. Локалізація СМБ у пацієнтів, котрі перенесли COVID-19, через 8 міс після виписки зі стаціонару (n=887)

симптоми з боку опорно-рухового апарату після COVID-19. Основною локалізацією СМБ була шия, спина, суглоби кінцівок (рис. 2).

Лікування СМБ у пацієнтів із Long COVID

Оскільки, згідно з результатами досліджень, постковідний СМБ є переважно запальним за етіологію, а також може бути як локальним, так і поширеним, у його лікуванні доцільно використовувати системні й топічні протизапальні препарати.

Місцеве лікування СМБ

Сьогодні, відповідно до нових рекомендацій Американського коледжу лікарів і Американської академії сімейних лікарів, місцеві нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) із ментоловим гелем або без нього мають бути першою лінією лікування гострого болю внаслідок травм опорно-рухового апарату [51]. Для посилення ефективності терапії болю й поліпшення фізичної функції рекомендується додатковий прийом пероральних НПЗП або ацетаминофену.

Наразі одними із найзагребуваних топічних НПЗП для місцевого лікування СМБ залишаються гелі, до складу яких входить кетопрофен. Добре відомо, що гелі з кетопрофеном характеризуються високою проникною спроможністю, здатні створювати високі концентрації активної речовини в тканинах і забезпечують виражену знеболювальну дію. Зокрема, дослідження з вивчення швидкості проникнення топічних НПЗП за відсотком потрапляння активної речовини в місце ураження продемонструвало перевагу топічного кетопрофену порівняно з іншими НПЗП. Серед іншого було показано, що кетопрофен у формі гелю мав проникну здатність *in vitro* 21,9%, натомість емульсія диклофенаку, гелі ніфлумової кислоти та піроксикаму вивільняли діючу речовину з набагато меншою швидкістю: 11,2%, 4,4% та 0,5% відповідно [48]. Дифузія кетопрофену з гелю була також значно швидшою й інтенсивнішою, ніж в інших місцевих гелів НПЗП (диклофенак у вигляді гелю або емульгелю, гелі піроксикаму та ніфлумової кислоти) [49]. До того ж кетопрофен має найнижче значення коефіцієнта розподілу ($\log P=0,97$) з-поміж інших місцевих НПЗП, тобто майже однаково виражені гідрофільні й гідрофобні властивості, що робить його ідеальним засобом для ефективної трансдермальної доставки [50].

Системне лікування СМБ

У випадках, коли СМБ є розповсюдженим або коли на тлі прийому топічних НПЗП купірування болю є недостатнім, доцільно призначати пероральний НПЗП. Обираючи між представниками цієї групи, варто зупинитися на німесуліді, який має потужну знеболювальну, протизапальну й антипіретичну активність.

Цей препарат довів свою ефективність і безпечність у хворих на COVID-19 у ході ретроспективного обсерваційного дослідження F. Suter та співавт. (2021). Крім того, німесулід (оригінальний препарат Німесил) рекомендується італійськими експертами з метою раннього лікування амбулаторних пацієнтів із підозрою на COVID-19.

Терапевтичний ефект німесуліді пояснюється впливом на метаболізм арахідонової кислоти, зниженням біосинтезу простагландинів шляхом пригнічення циклооксигенази (ЦОГ). Крім того, німесуліді притаманна низка фармакологічних ефектів, які не залежать від клас-специфічного впливу на ЦОГ-2. Зокрема, препарат пригнічує гіперпродукцію головних прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини- α), знижує активність металопротеїнази, чинить антигістамінну дію. До не-ЦОГ-2-асоційованих ефектів німесуліді також належить його здатність пригнічувати фермент фосфодіестеразу-4 і завдяки цьому знижувати активність макрофагів і нейтрофілів, які відіграють визначальну роль у патогенезі гострої запальної реакції.

Німесулід зменшує утворення супероксидних аніонів нейтрофільними гранулоцитами та пригнічує продукування вільних радикалів при запаленні. Останнє є особливо актуальним для терапії коронавірусної інфекції, перебіг якої супроводжується розвитком оксидативного стресу.

Слід зазначити, що німесулід чинить вплив на обидві ізоформи ЦОГ із переважним інгібуванням ЦОГ-2. У терапевтичних концентраціях німесулід пригнічує 88% активності ЦОГ-2 і 45% активності ЦОГ-1. Така збалансована дія німесуліді на ізоформи ЦОГ пояснює знижений ризик ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) порівняно з традиційними НПЗП, а також відсутність вираженої кардіоваскулярної токсичності (на відміну від високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 – коксибів).

Беззаперечною перевагою Німесилу в контексті призначення пацієнтам із COVID-19 є його здатність перешкоджати зв'язуванню вірусу з рецептором ACE2 – «вхідними

воротами» для SARS-CoV-2. Крім того, німесулід є потужним інгібітором субодиночі $V^{\circ}AT1$ рецептора ACE2. Нещодавно отримано 3D-структуру ACE2, а також встановлено, що саме $V^{\circ}AT1$ є «містком», необхідним для зв'язування вірусу з ACE2 і його транспортування всередину клітини. В роботі M. Scalise, C. Indiveri (2021) продемонстровано, що німесулід порушував транспортну функцію $V^{\circ}AT1$,

котра перериває молекулярний механізм розвитку COVID-19-асоційованого болю [52]. Здатність Німесилу зв'язуватися з рецептором ACE2 дозволяє перервати молекулярний механізм формування болю й попередити розвиток хронізації болювого синдрому. Таким чином, застосування цього препарату є доцільним у лікуванні як гострого, так і хронічного COVID-19-асоційованого болю.

Висновки

Таким чином, серед пацієнтів із Long COVID досить поширеним станом є СМБ, що може проявлятися як локалізований біль у певній ділянці або мати поширений (генералізований) характер. СМБ може існувати тривалий час і здатен суттєво порушувати якість життя та працездатність пацієнтів, тому потребує своєчасного адекватного лікування. Оскільки провідним механізмом формування СМБ вважається запалення, в основі лікування цього різновиду болю має лежати призначення місцевих і системних НПЗП.

3

Фастум® гель

Кетопрофен 2,5% гель



Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах¹

30, 50, 100 г гелю у тубі



1. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожилів.
За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель, затвердженої наказом МОЗ України № 824 від 09.04.2020. Р.П. № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і фармацевтичних працівників.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФАСТУМ® ГЕЛЬ (FASTUM® GEL)

Склад. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожилів. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі гіперчутливості до будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу, наявність в анамнезі реакції фоточутливості, відомі реакції гіперчутливості, вплив сонячних променів, навіть у вигляді розсіяного світла чи УФ-опромінення в солярії під час лікування і протягом двох тижнів після його припинення, III триместр вагітності та інші.

Особливості застосування. Під час лікування та протягом 2 тижнів після його завершення рекомендується носити одяг, який закриває ділянку нанесення, для уникнення фоточутливості.

Спосіб застосування та дози. Гель слід наносити тонким шаром (3-5 см) на уражені ділянки від 1 до 3 разів на добу, а для кращого проникнення застосувати легкі масажні рухи. **Побічні ефекти.** Іноді: місцеві шкірні реакції, такі як еритема, екзема, свербіж і відчуття печіння; рідко: дерматологічні реакції (фотосенсибілізація, бульозні висипи і кропив'янка); дуже рідко: пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, контактний дерматит, ниркова недостатність або погіршення стану у разі наявності такої та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Адреса.** Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 824 від 09.04.2020, а саме з повним переліком протипоказань, побічних ефектів і особливостей застосування.

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: +38 (044) 494 33 88.

UA-Fas-13-2022-V1-Press. Останній перегляд 24.11.2022.





Є.Д. Єгудіна, д.м.н., професор, МЦ «Клініка сучасної ревматології», м. Київ

Амбулаторне лікування COVID-19: роль протизапальної терапії

COVID-19 характеризується широким спектром симптомів, які потребують різного обсягу лікування відповідно до стадій хвороби і тяжкості проявів. За легких або помірних симптомів COVID-19 лікування в амбулаторних умовах дозволяє запобігти прогресуванню до тяжкого захворювання та розвитку віддалених ускладнень. Оскільки ранні симптоми захворювання відображають надмірну запальну реакцію на вірусну інфекцію, на початковій (амбулаторній) стадії COVID-19 цінною терапевтичною стратегією є використання протизапальних засобів, передусім нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). У низці досліджень НПЗП, насамперед відносно селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), як-от німесулід, застосовували як складову фармакологічних протоколів для амбулаторного лікування COVID-19. Результати цих досліджень є вельми перспективними і свідчать про важливу роль НПЗП у домашньому лікуванні пацієнтів із початковими симптомами COVID-19.



Є.Д. Єгудіна

Пандемія COVID-19 і далі залишається серйозною загрозою для глобальної охорони здоров'я. На початку 2020 року більш трансмісивні варіанти SARS-CoV-2 були відповідальними за чотири основні хвилі інфекцій, які поширилися в глобальному масштабі; після літа 2021 року домінуючим варіантом став омікрон (B.1.1.529), у 2022 році з'явилися інші сублінії омікрону (BA.2, BA.3, BA.4 і BA.5).

У результаті громади та лікарні по всьому світу опинилися на межі своїх можливостей. Глобальні зусилля, які не мають собі рівних у сучасній історії, були спрямовані на розробку вакцин і пошук ліків для порятунку життя тяжкохворих і госпіталізованих пацієнтів. Водночас із метою зменшення тяжкості перебігу COVID-19, зниження завантаженості лікарень і фінансових витрат зростала роль лікарів первинної ланки у веденні початкових легких і середньотяжких симптомів в амбулаторних пацієнтів із COVID-19. Початкові симптоми COVID-19 пов'язані з надмірною запальною реакцією на вірусну інфекцію, тому раціональною є рання протизапальна терапія, насамперед із застосуванням НПЗП, яку можна здійснювати в домашніх умовах. У багатьох дослідженнях продемонстровано ефективність цієї стратегії.

Деадаптивна гіперзапальна відповідь на інфекцію SARS-CoV-2

Навні докази свідчать, що в розвитку і прогресуванні COVID-19 ключову роль відіграють дисрегуляція вродженої і набутої імунної відповіді та пов'язана із цим дезадаптивна гіперзапальна відповідь (рис. 1). Для проникнення всередину клітин вірус використовує протеазу – ангіотензинперетворювальний фермент 2 (ACE2). Пошкодження клітин відбувається внаслідок прямого цитотоксичного ефекту SARS-CoV-2 та виходу нових віріонів у позаклітинний простір шляхом екзоцитозу. Порушена імунна відповідь зрештою призводить до рекрутування й активації макрофагів і нейтрофілів із вивільненням цитокінів, хемокінів й інших запальних медіаторів – розвивається гіперзапальна реакція. Водночас активація системи комплементу та надмірне продукування цитокінів активують ендотеліальні клітини і порушують цілісність судин з утворенням мікротромбів. Раннє призначення протизапальної терапії покликане розірвати ці патологічні механізми та зупинити прогресування захворювання.

Обґрунтування призначення НПЗП у лікуванні COVID-19

Простаноїди та COVID-19

Головний терапевтичний ефект НПЗП пов'язаний з їхньою здатністю пригнічувати активність ферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2, що зрештою зменшує утворення простаноїдів – метаболітів арахідонової кислоти, присутньої у фосфоліпідах клітинної мембрани (рис. 2). Простаноїди, як-от простагландини E₂ (PGE₂), D₂ (PGD₂) та F_{2α} (PGF_{2α}), тромбоксан A₂ (TxA₂) і простаглінін (PGI₂), зв'язуються

з відповідними рецепторами і виявляють широкий спектр біологічних ефектів – фізіологічних (тонус судин, активність тромбоцитів, ниркова функція, гастропротекція) та патофізіологічних (інфекція, тромбоз, запалення). Встановлено, що концентрації PGE₂, PGF_{2α} та TxA₂ у біологічних зразках госпіталізованих хворих на COVID-19 є вищими, ніж у здорових людей. Також відомо, що коронавіруси, включно із SARS-CoV-2, підвищують експресію генів, які кодують ЦОГ-1, ЦОГ-2 та цитозольну простагландин Е-синтазу (PTGES). З іншого боку, в експериментальних дослідженнях фармакологічне пригнічення рецепторів PGE₂ та PGD₂ поліпшувало виживаність при грипі А та інфекції SARS-CoV-2. І хоча ці дані є попередніми, вони вказують на важливу роль простаноїдів при COVID-19 і підтримують гіпотезу про користь простаноїдмодулювальної терапії, особливо на ранніх стадіях захворювання.

Чи можуть НПЗП підвищувати сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2?

На початку пандемії COVID-19 існували побоювання, що НПЗП, зокрема ібупрофен, можуть підвищувати сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2 і погіршувати симптоми COVID-19. Потенційним механізмом, завдяки якому НПЗП теоретично можуть шкодити пацієнтам із COVID-19, є підвищувальна регуляція ACE2. Це припущення виникло на підставі результатів досліджень на мишах зі стрептозотин-індукованим діабетом. Утім, у більш пізніх дослідженнях *in vitro* була продемонстрована противірусна активність деяких НПЗП, яка на додаток до їхніх протизапальних і знеболювальних властивостей може підвищувати ефективність лікування COVID-19. Причому, нещодавно було встановлено, що німесулід блокує транспортну функцію V⁰AT1 (транспортера плазматичної мембрани, який полегшує зв'язування SARS-CoV-2 з рецептором ACE2) і в такий спосіб може чинити прямий противірусний ефект при COVID-19. Також відомо, що деякі НПЗП, зокрема німесулід і диклофенак, значно зменшують експресію ACE2.

Згодом у численних спостережних і ретроспективних дослідженнях була продемонстрована відсутність зв'язку між лікуванням НПЗП та підвищеною смертністю чи гіршими клінічними наслідками в загальній популяції пацієнтів із COVID-19 (тобто як в амбулаторних, так і в госпіталізованих хворих). Так само в пацієнтів з остеоартритом або ревматичними захворюваннями, які часто приймають НПЗП, поточне застосування цих препаратів не підвищувало ризик смерті від COVID-19 і не збільшувало сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2. Зрештою систематичний огляд і метааналіз 40 досліджень, який охопив понад 4,8 млн дорослих пацієнтів, показав, що застосування НПЗП не асоціювалося з підвищеним ризиком інфекції SARS-CoV-2, госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, потреби в механічній вентиляції чи терапії киснем.

Отже, на сьогодні великий масив доказів свідчить, що в пацієнтів із COVID-19 НПЗП не підвищують сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2 і не погіршують перебіг захворювання.

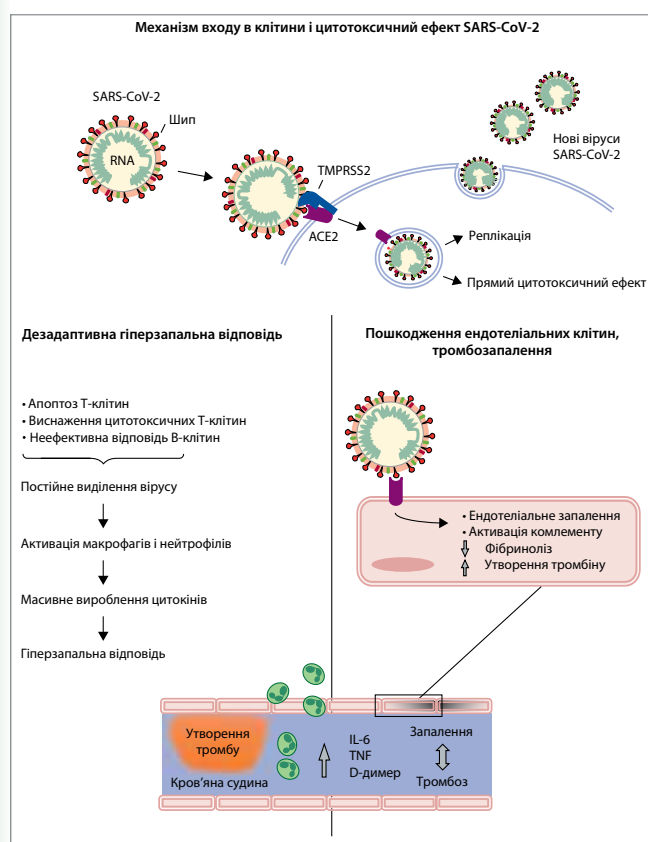


Рис. 1. Деадаптивна гіперзапальна відповідь на інфекцію SARS-CoV-2

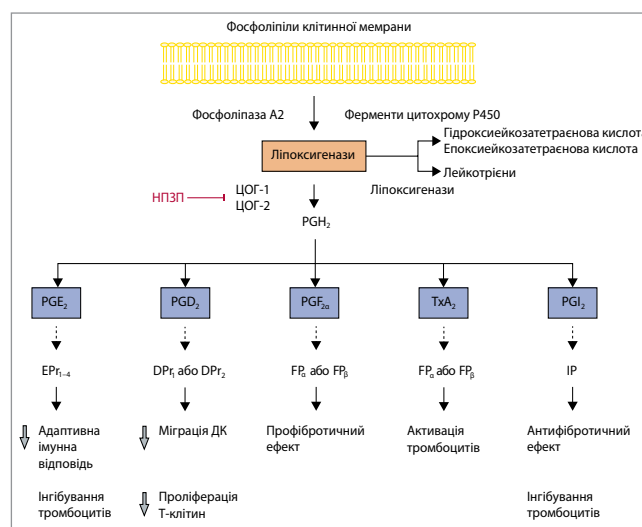


Рис. 2. Продукування простаноїдів і НПЗП

Відносно селективні інгібітори ЦОГ-2 при ранніх симптомах COVID-19

ЦОГ-2 є важливим ферментом, залученим у численні фізіологічні й патологічні процеси; зокрема, він відіграє ключову роль при вірусних інфекціях. На моделі грипу А H3N2 у тварин із нокаутованим геном ЦОГ-2 спостерігали менш тяжку інфекцію та кращу виживаність. В епітеліальних клітинах легень пацієнтів, які померли від «пташиного» грипу H5N1, визначали підвищену активність ЦОГ-2 разом зі збільшеними концентраціями TNF й інших прозапальних цитокінів.

У невеликому проспективному дослідженні за участю 44 госпіталізованих пацієнтів із підтвердженою COVID-19 (82% учасників мали середньотяжкі симптоми) призначення відносно селективного інгібітора ЦОГ-2 целекоксибу впродовж 7-14 днів як допоміжної терапії запобігало клінічному погіршенню і покращувало КТ-картину легень порівняно зі стандартним лікуванням. Так само в ретроспективному дослідженні в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 і пневмонією лікування еторикооксибом протягом 3 днів зменшувало ризик прогресування порівняно з контрольною групою. Хоча ці результати спостерігалися в госпіталізованих хворих, багато учасників на момент надходження в лікарню мали легкі або середньотяжкі симптоми COVID-19, тобто стан, подібний до такого в негоспіталізованих пацієнтів із ранніми симптомами інфекції SARS-CoV-2, що підтримує застосування відносно селективних інгібіторів ЦОГ-2 і в амбулаторних пацієнтів із COVID-19.

У дослідженні N. Pegico та співавт. (2022) було апробовано протокол лікування COVID-19 у домашніх умовах на основі раннього призначення відносно селективних інгібіторів ЦОГ-2. Участь у дослідженні взяли дві когорти пацієнтів із COVID-19, стандартизовані за базовими демографічними та клінічними показниками (вік, стать, супутні захворювання, наявність ожиріння, симптоматика COVID-19). Одна з когорт підлягала амбулаторному лікуванню відповідно до запропонованих рекомендацій (група рекомендованого лікування), інша – амбулаторному лікуванню на власний розсуд сімейного лікаря (група контролю). Хворих, котрі потребували невідкладної госпіталізації, було виключено з випробування. Первинною кінцевою точкою був час (у днях) із моменту початку лікування до зникнення провідних симптомів хвороби (гарячка, задишка та/або показник $SpO_2 >94\%$, кашель, нежить, біль (міалгія, артралгія, біль у грудях, головний біль, біль у горлі), запаморочення, нудота, блювання або пронос, синдром сухого ока чи почервоніння очей). Також було оцінено низку вторинних кінцевих точок і побічні ефекти.

Хоча медіана часу до зникнення провідних симптомів хвороби в групі рекомендованого лікування була більшою, ніж у групі контролю (18 проти 14 днів; $p=0,033$), рекомендованому лікуванню було притаманне зменшення ризику госпіталізації. Так, у групі рекомендованого лікування госпіталізували лише 2 із 90 (2,2%) учасників, натомість у групі контролю – 13 з 90 (14,4%). Медіана тривалості госпіталізації також була меншою в групі рекомендованого лікування порівняно з групою контролю, хоча різниця не досягла рівня значимості, ймовірно, у зв'язку з невеликою кількістю госпіталізованих хворих у першій групі (22,0 (7,0-37,0) проти 32,5 дня (15,0-56,5); $p=0,465$). Менші показники частоти та тривалості госпіталізацій у групі рекомендованого лікування супроводжувалися меншими кумулятивними витратами на терапію (28,3 проти 296,2 тис. євро).

У групі рекомендованого лікування відносно селективний інгібітор ЦОГ-2 (німесулід або целекосиб) отримували 66 з 90 пацієнтів, у контрольній – жоден хворий. Половина пацієнтів групи контролю отримувала парацетамол, інші учасники – кетопрофен або ібупрофен. Кортикостероїди призначалися 30% хворих групи рекомендованого лікування і 9,2% учасників контрольної групи. Учасники групи рекомендованого лікування також частіше отримували антибіотики й антикоагулянти.

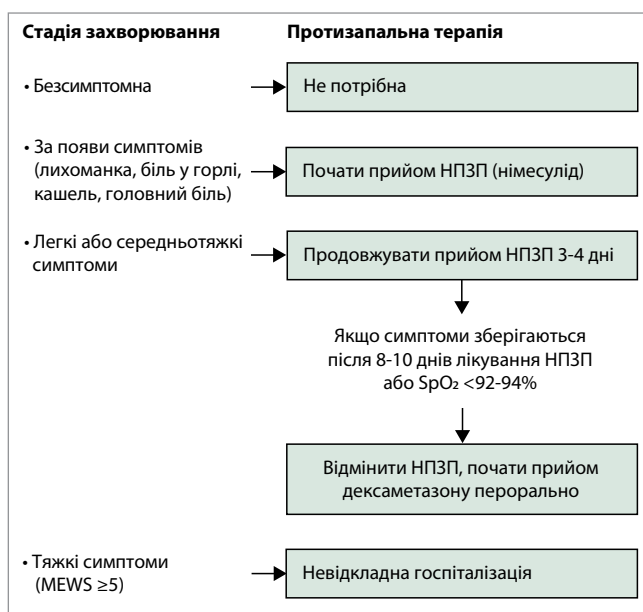


Рис. 3. Протизапальна терапія в домашніх умовах у дорослих пацієнтів із COVID-19 залежно від стадії захворювання

Примітка: MEWS (Modified Early Warning Score) – міжнародна універсальна шкала, яка враховує частоту дихання, сатурацію кисню (SpO_2), частоту серцевих скорочень, систолічний артеріальний тиск і свідомість.

Усі пацієнти обох груп досягли повної ремісії, однак симптоми на кшталт аносмії, агевзії/дизгевзії, відсутності апетиту та швидкої стомлюваності після завершення дослідження утримувалися в меншій частині хворих групи рекомендованого лікування (23,3 проти 73,3% учасників групи контролю; $p < 0,0001$).

Отже, в цьому обсерваційному дослідженні було продемонстровано, що раннє лікування COVID-19 у домашніх умовах із першочерговим призначенням відносно селективних інгібіторів ЦОГ-2 повністю запобігає потребі в госпіталізації щодо прогресування до тяжчого перебігу хвороби – найвагомішої клінічної кінцевої точки. Застосування запропонованого алгоритму зменшувало загальну тривалість стаціонарного лікування та витрати на його проведення на 90%.

Кортикостероїди на ранній стадії COVID-19

На підставі доказів, отриманих під час попередніх спалахів коронавірусної інфекції (SARS, MERS), застосування системних кортикостероїдів на початку пандемії COVID-19 не схвалювалося через потенційний ризик вторинних інфекцій, віддалених ускладнень і подовженого кліренсу вірусу. Однак дослідження RECOVERY (2021) показало знижену смертність у разі призначення дексаметазону в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, які потребували механічної вентиляції легень або кисневої терапії. На підставі цих результатів Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендувала використовувати системні кортикостероїди в пацієнтів із тяжким або критичним перебігом COVID-19. Утім, дані щодо застосування цих лікарських засобів на початковій стадії COVID-19, коли пацієнти лікуються вдома, є досить обмеженими. Системні кортикостероїди виявляють потужний імуносупресивний ефект, який може бути корисним у пізній запальній фазі тяжкої COVID-19, але на ранній стадії захворювання можуть завдавати шкоди через пригнічення противірусної відповіді макроорганізму.

Обговорення та висновки

На сьогодні було запропоновано декілька настанов з лікування легкої або середньотяжкої COVID-19 у домашніх умовах, які передбачають призначення на початковому етапі протизапальних препаратів. З-поміж НПЗП зазвичай рекомендуються відносно селективні інгібітори ЦОГ-2, у деяких протоколах також згадується парацетамол. Проте слід пам'ятати, що парацетамол практично не має протизапальної активності та навіть у низьких дозах знижує рівні глутатіону в плазмі і тканинах, що може погіршувати перебіг COVID-19.

Запропонований N. Pegico та співавт. алгоритм протизапальної терапії ранніх симптомів COVID-19 (рис. 3) є патофізіологічно обґрунтованим і був

Таблиця. Рекомендації з протизапальної терапії ранніх симптомів COVID-19 у дорослих пацієнтів

	Коли призначати	Доза	Тривалість лікування
НПЗП			
<i>Відносно селективні інгібітори ЦОГ-2 – перший вибір</i>			
Німесулід	За появи симптомів (лихоманка, біль у горлі, нашель, головний біль)	100 мг перорально 2 р/день	3-4 дні; якщо симптоми зберігаються, продовжувати до 12 днів
Целекоксиб	За появи симптомів (лихоманка, біль у горлі, нашель, головний біль)	Початкова доза 400 мг перорально, потім друга доза 200 мг у перший день; у наступні дні 200-400 мг 1 р/день	3-4 дні; якщо симптоми зберігаються, продовжувати до 12 днів
Альтернативні НПЗП			
Ібупрофен	За появи симптомів (лихоманка, біль у горлі, нашель, головний біль)	400 мг перорально 2 р/день	3-4 дні
АСК	За появи симптомів (лихоманка) або за наявності протипоказань до призначення німесуліду чи целекоксибу	500 мг перорально 2 р/день	3-4 дні; якщо симптоми зберігаються, продовжувати до 8 днів
Кортикостероїди			
Дексаметазон*	Якщо симптоми зберігаються після 8-10 днів лікування НПЗП або $SpO_2 <92-94\%$	8 мг перорально 3 дні, потім 4 мг 3 дні, далі 2 мг 3 дні	Тривалість лікування залежить від клінічного перебігу захворювання
Примітка: * на початку терапії кортикостероїдами слід відмінити НПЗП.			

успішно апробований в умовах реальної клінічної практики Італії. Ці рекомендації базуються на трьох головних принципах:

- на самому початку симптомів лікування проводити в домашніх умовах;
- розпочинати протизапальну терапію якомога раніше після звернення пацієнта до сімейного лікаря (без очікування результатів дослідження мазка з носоглотки);
- покладатися на НПЗП, особливо на відносно селективні інгібітори ЦОГ-2, як-от німесулід чи целекосиб.

Схожа селективність німесуліду та целекоксибу щодо ЦОГ-2 обґрунтовують їх застосування як НПЗП першого вибору для раннього амбулаторного ведення COVID-19 (табл.). Зокрема, німесуліду притаманна низка корисних у лікуванні COVID-19 ефектів (протизапальний, антипіретичний, знеболювальний, антиоксидантний), які було багаторазово продемонстровано під час проведення різноманітних експериментальних і клінічних досліджень. Відносна селективність німесуліду щодо ЦОГ-2 (препарат пригнічує 88% активності ЦОГ-2 і 45% активності ЦОГ-1) забезпечує нижчий ризик ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з неселективними НПЗП, а також відсутність вираженої кардіоваскулярної токсичності, притаманної високоселективним інгібіторам ЦОГ-2.

У видках непереносимості або протипоказань до призначення цих відносно селективних інгібіторів ЦОГ-2 альтернативними НПЗП є ібупрофен та АСК. Лікування НПЗП має тривати 3-4 дні, але, якщо симптоми зберігаються, його продовжують максимум до 8-12 днів за відсутності протипоказань. У пацієнтів віком від 65 років лікування НПЗП має бути якомога коротшим, водночас особливу увагу слід приділяти достатній гідратації. Целекоксиб не показаний для застосування дітям, натомість німесулід можна застосовувати в дітей віком від 12 років.

Загалом дослідження та дані літератури свідчать, що протизапальна терапія, особливо відносно селективними інгібіторами ЦОГ-2, є дуже важливою складовою ведення амбулаторних пацієнтів із початковими симптомами COVID-19, оскільки зменшення вираженості цих проявів захищає від прогресування до тяжчого захворювання, яке зрештою потребуватиме госпіталізації.

Р.Л. Скрипник, д.м.н., професор кафедри офтальмології,
І.Д. Скрипниченко, к.м.н., доцент кафедри офтальмології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Сучасні нутрицевтичні комплекси в офтальмології

Провідна роль у патогенезі низки очних захворювань належить окисному стресу. Як відомо, окисний стрес виникає у результаті порушення рівноваги між активними формами кисню (пероксидами та вільними радикалами) й антиоксидантною системою захисту клітини. Порушення окисно-відновних процесів спричиняє підвищення рівня активних форм кисню, наслідком чого є окиснення білків, ліпідів і ДНК клітини. Виражений окисний стрес може викликати загибель клітини. Основа порушення балансу між активними формами кисню та антиоксидантною системою захисту клітини – порушення антиоксидантної системи захисту внаслідок виникнення дефіциту її складових.

Оскільки окисний стрес є також одним із факторів розвитку процесів старіння, до таких очних захворювань насамперед належать ті, що пов'язані з віком, а саме вікова макулодистрофія та глаукома.

Щороку в світі реєструється ≈600 тис. нових випадків захворювання на вікову макулодистрофію. Прогнозують, що кількість хворих на вікову макулодистрофію в 2040 році збільшиться до 196 млн хворих [1]. Наприкінці ХХ ст. у світі нараховувалося ≈60,5 млн людей, що страждають на глаукому. Наразі із загальної кількості пацієнтів, хворих на глаукому, 5,2 млн осіб мають сліпоту на обидва ока, що складає 13,5% від усіх випадків сліпоти у світі [2]. На сьогодні саме глаукома та вікова макулодистрофія є одними з основних причин незворотної втрати зорових функцій, слабобачення і сліпоти в світі. В Україні вікова макулодистрофія та глаукома – основні причини сліпоти, тому профілактика цих захворювань є одним з актуальних питань сучасної офтальмології.

Для профілактики вікової макулодистрофії та глаукоми широке застосування в клінічній практиці офтальмологів отримали вітамінно-мінеральні комплекси, до складу яких входять антиоксиданти. В Україні набули широкого застосування препарати, в складі яких, крім вітамінів та макро- і мікроелементів, містяться такі антиоксиданти, як каротиноїди. Пошук оптимальних дозувань і складу вітамінно-мінеральних комплексів, які б зберігали свою ефективність щодо уповільнення прогресування вікової макулодистрофії та глаукоми, постійно продовжується, розробка нових вітамінно-мінеральних комплексів залишається актуальною.

Застосування вітамінно-мінеральних комплексів у хворих на вікову макулодистрофію обумовлено низкою масштабних багатоцентрових клінічних досліджень, які довели їхню ефективність у профілактиці прогресування вікової макулодистрофії. Низка робіт вітчизняних та зарубіжних авторів доводить ефективність вітамінно-мінеральних комплексів у хворих на глаукому.

Незважаючи на те що вікове ураження сітківки було вперше описано ще в ХІХ ст., етіопатогенез вікової макулодистрофії ще остаточно не з'ясований. Захворювання характеризується ураженням макулярної ділянки сітківки та є основною причиною втрати центрального зору в осіб віком >50 років. Нині вікову макулодистрофію вважають багатфакторним захворюванням. Порушення окисно-відновних процесів у сітківці вважають однією з головних ланок у патогенезі вікової макулодистрофії. Окисний стрес викликає руйнування фоторецепторів, ретинального пігментного епітелію, мембрани Бруха та

хоріокапілярів. Сітківка є особливо чутливою до ушкоджень, що зумовлюють активні форми кисню. По-перше, вона потребує багато кисню, по-друге, її фоторецептори містять значну кількість поліненасичених жирних кислот, які дуже чутливі до ушкодження вільними радикалами. Також на сітківку впливає видиме світло, що спричиняє утворення активних форм кисню. За фагоцитозу клітинами пігментного епітелію сітківки утворюється перекис водню.

Порушення балансу між процесами утворення активних форм кисню та антиоксидантною системою захисту в сітківці при віковій макулодистрофії розвивається внаслідок обумовленого віком зниження в ній концентрації антиоксидантів каротиноїдів. У хворих на вікову макулодистрофію виявлено зниження вмісту основних каротиноїдів у макулярній ділянці на 30-40%. Каротиноїди беруть безпосередню участь у підтриманні окисно-відновного балансу, нейтралізують вільні радикали, запобігають дегенерації фоторецепторів. Також вони екранують пігментний епітелій сітківки від ушкодження світлом, виконують роль своєрідного світлофільтра [3, 4].

Сучасне визначення глаукоми характеризує її як багатфакторне нейродегенеративне прогресуюче захворювання з характерними симптомами. За глаукоми спостерігаються постійне чи періодичне підвищення внутрішньоочного тиску, розвиток оптичної нейропатії та порушення зорових функцій. Важливим аспектом у лікуванні глаукоми є зниження внутрішньоочного тиску. Підвищений внутрішньоочний тиск – один із факторів розвитку патологічного процесу в зоровому нерві. Однак, незважаючи на успіхи в консервативному лікуванні глаукоми, ефективну гіпотензивну терапію, в пацієнтів із глаукомою спостерігається неухильне прогресування патологічного процесу з подальшим розвитком сліпоти навіть після виключення дії причинного фактора. Поглиблене вивчення патогенетичних чинників розвитку глаукоми виявило, що окисний стрес обумовлює передчасний апоптоз гангліозних клітин сітківки, наслідком якого є продовження патологічної дегенерації гангліозних клітин сітківки та прогресування глаукомної оптичної нейропатії, патологічні деструктивні процеси в куті передньої камери в трабекулярному апараті, деструкція колагенового остова зорового нерва й решітчастої пластини склери [5].

В системі надання допомоги цій категорії пацієнтів особлива увага приділяється нейропротекторній терапії, дія якої спрямована на захист волокон зорового нерва та гангліозних клітин сітківки. Такий вид терапії глаукоми

попереджає та/або сповільнює прогресування глаукомної оптичної нейропатії шляхом корекції ланок патологічного процесу. Нейропротекція розподіляється на пряму та непряму. В разі прямої нейропротекції вплив здійснюється безпосередньо на волокна зорового нерва та нейрони сітківки, при непрямій нейропротекції – на фактори ризику ушкодження волокон зорового нерва й запобігання прогресуванню патологічного процесу. Застосування вітамінно-мінеральних комплексів при глаукомі розширює можливості щодо запобігання прогресуванню захворювання [5, 6].

В сучасній офтальмології уже накопичено достатній досвід використання вітамінно-мінеральних комплексів при віковій макулодистрофії та глаукомі. Найчастіше вітамінно-мінеральні комплекси містять лютеїн і зеаксантин, вітаміни С, Е, В₂, В₆, Р, В₉ та мікроелементи селен, цинк, мідь.

Одним із нових препаратів групи вітамінно-мінеральних комплексів в Україні є Візіорм. На відміну від наявних вітамінно-мінеральних комплексів до складу Візіорму, крім каротиноїдів лютеїну та зеаксантину, входять такі каротиноїди: мезозеаксантин, астаксантин і кроцин. Дія каротиноїдів підсилена вітамінами С, Е, D та мікроелементами селеном, міддю, цинком.

У живій природі виявлено >600 каротиноїдів, 34 з них виділено з крові людини. Каротиноїди – це попередники вітаміну А рослинного походження. Вони не синтезуються в організмі людини, тому можуть бути отримані тільки з їжею переважно під час вживання овочів та фруктів.

Донедавна вважали, що в сітківці є лише два каротиноїди – лютеїн і зеаксантин, причому зеаксантин присутній тільки в макулі, лютеїн розподілений всією сітківкою. Нещодавно в макулі був виявлений третій каротиноїд – мезозеаксантин. Лютеїн і зеаксантин наявні в продуктах харчування, також вони виявлені в сироватці крові та в деяких тканинах організму. Мезозеаксантин виявлено лише в макулі. В продуктах харчування він зустрічається рідко, утворюється в макулі шляхом біохімічної трансформації лютеїну. 30% людей не мають ферментів, необхідних для перетворення лютеїну сітківки в мезозеаксантин, вони знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку вікової макулодистрофії. Лютеїн, зеаксантин і мезозеаксантин разом утворюють макулярний пігмент. У макулі лютеїн, зеаксантин і мезозеаксантин знаходяться в співвідношенні 1:1:1. Макулярний



Р.Л. Скрипник



І.Д. Скрипниченко

пігмент абсорбує синє світло, є оптичним фільтром для синього світла, має потужні антиоксидантні властивості, здатний нейтралізувати вільні радикали, надає нейропротекторний ефект. Завдяки своїй орієнтації у мембрані клітин сітківки мезозеаксантин ефективніше затримує синє світло, ніж лютеїн і зеаксантин.

Серед макулярних каротиноїдів мезозеаксантин є найпотужнішим антиоксидантом. Комбінація лютеїну, зеаксантину та мезозеаксантину має більшу антиоксидантну дію, ніж кожний каротиноїд окремо за однакової концентрації. Проведені клінічні дослідження продемонстрували, що використання саме комбінації усіх трьох макулярних каротиноїдів (лютеїну, зеаксантину, мезозеаксантину) спричиняє швидке та стійке зростання оптичної щільності макулярного пігменту на відміну від пацієнтів, які отримували плацебо чи препарат без мезозеаксантину. Водночас унаслідок застосування комбінації усіх трьох каротиноїдів у пацієнтів значно покращилася контрастна чутливість у фотопічних та мезопічних умовах, тоді як такі зміни не спостерігалися в хворих контрольних груп, які отримували плацебо чи препарат без мезозеаксантину. Клінічні дослідження показали, що комбінація усіх трьох макулярних каротиноїдів відновлює макулярний пігмент краще, ніж лютеїн і зеаксантин окремо; клінічно значущим було покращення гостроти зору в тих пацієнтів, котрі отримували всі три макулярні каротиноїди (порівняно з тими, хто отримував лише лютеїн і зеаксантин). Прийом комбінації з трьох макулярних пігментів упродовж 8 тиж у пацієнтів із низькою концентрацією макулярного пігменту в центрі макули та нездатністю перетворення лютеїну в мезозеаксантин значно підвищив концентрацію макулярного пігменту (на відміну від хворих, котрі приймали препарат без мезозеаксантину). Саме завдяки мезозеаксантину комбінація з трьох макулярних каротиноїдів (лютеїну, зеаксантину, мезозеаксантину) працює ефективніше, забезпечує максимальну антиоксидантну, нейропротекторну та світлозахисну дію [7-14].

Каротиноїд кроцин отримують з подрібнених рилець квіток крокусу (шафран) і гарденії. Шафран із давніх-давен використовується як лікувальний засіб; він містить значну кількість каротиноїдів, з яких найактивнішим є кроцин. Незважаючи на те що шафран і кроцин використовуються впродовж багатьох століть як компоненти ліків переважно в східній медицині, тільки в останні десятиріччя з'явилися експериментальні та клінічні дослідження, що підтвердили різноманіття їхнього впливу на організм людини. Кроцин має широкий

спектр лікувальних властивостей: антиоксидантні, нейропротекторні, цитопротекторні, протизапальні, імуномодульовальні. Кроцин – потужний антиоксидант; він пригнічує окисний стрес шляхом активації сигнального шляху PI3K/AKT/mTOR, нормалізує метаболічні процеси в оці, зокрема в сітківці, зоровому нерві, запобігаючи апоптозу; після ішемії та реперфузії сітківки чинить нейропротекторний ефект – покращує стан гангліозних клітин, посилює дифузію кисню і покращує очний кровоток. Кроцин захищає фоторецептори сітківки від світлоіндукованої загибелі, поглинаючи синє світло. Зниженням експресії прозапальних маркерів (інтерлейкіни, цитокіни тощо) чинить протизапальну дію. Проведені дослідження в пацієнтів із віковою макулодистрофією продемонстрували, що кроцин пригнічує накопичення в друзах амілоїду-β, у результаті чого покращуються структура та функціональний стан насамперед сітківки. Також кроцин має антидепресантні властивості, застосовується для лікування легкої та помірної депресії. Оскільки кроцин чинить ще і цитостатичну дію щодо ракових клітин (пригнічує ріст і проліферацію ракових клітин), застосовується й для лікування онкологічних захворювань [15-26].

Каротиноїд астаксантин – потужний природний антиоксидант, який отримують з мікроводорості *Haematococcus pluvialis*. Його антиоксидантні властивості перевищують такі навіть лютеїну та зеаксантину. Антиоксидантна активність астаксантину є у 10 разів сильнішою за таку зеаксантину, лютеїну, кантаксантину, β-каротину, а також у 100 разів сильнішою за таку α-токоферолу. Астаксантин швидко поглинає вільні радикали, гасить синглетний кисень, інгібує перекисне окислення ліпідів; діє як фотопротектор сітківки, здатен долати гематоенцефалічний та гематоретинальний бар'єри і накопичуватися в сітківці, в результаті чого покращується її кровообіг. Серед антиоксидантів лише в астаксантині відсутні прооксидантні властивості; на відміну від інших антиоксидантів він не може перетворюватися за певних умов на прооксидант.

Окрім антиоксидантної дії, астаксантин чинить нейропротекторну дію, спрямовану на захист гангліозних клітин сітківки, а також має протизапальний ефект: пригнічує медіатори запалення – оксид азоту, простагландин E2, фактор некрозу пухлини та маркери запалення – інтерлейкін-1β, циклооксигеназа-2, ядерний фактор каппа В. Також астаксантин властива протипухлинна, антидіабетична, імуномодульовальна дії [27-34].

Вітамін С (кислота аскорбінова) – потужний антиоксидант із сильними відновлювальними властивостями. Захищає сітківку від ушкоджувальної дії синього світла, нормалізує проникність капілярів, регулює кровообіг в оці. Низький рівень вітаміну С сприяє розвитку катаракти та підвищенню внутрішньоочного тиску, зниженню тону очних м'язів, крововиливам в очах, появі зорової втоми. При застосуванні разом із лютеїном сприяє його всмоктуванню [4].

Вітамін Е – токоферолі α, β, γ, з яких найбільшу цінність має α-токоферол. Це головний ліпофільний антиоксидант в організмі людини, який захищає усі біологічні мембрани організму від окиснення, знижує ризик передчасного старіння тканин ока, розвитку дистрофічних змін у сітківці. Рівень вітаміну Е

в плазмі крові та ризик розвитку вікової макулодистрофії знаходяться в зворотній залежності, тобто з віком концентрація вітаміну Е знижується, а ризик розвитку вікової макулодистрофії збільшується. Вітаміни С та Е посилюють і доповнюють один одного [4, 35].

Вітамін D – антиоксидант, що має доведений взаємозв'язок між рівнем вітаміну та прогресуванням вікової макулодистрофії; корекція його рівня позитивно впливає на перебіг вікової макулодистрофії. Вітаміну D властиві протизапальний, антиадгезивний, судинотекторний ефекти; він є потужним інгібітором неоваскуляризації сітківки [36].

Цинк – потужний антиоксидант, який бере участь у роботі значної кількості ферментів і гормонів організму людини. Так, цинк разом із міддю входять до

складу ферменту першої лінії антиоксидантного захисту – цинк-мідь-залежної супероксиддисмутази, що пригнічує утворення небезпечного для тканин ока пероксинітриду. Цинк є мікроелементом, найбільш розповсюдженим в оболонках ока. Найвища його концентрація міститься в хоріоїдеї та сітківці (фоторецепторах-паличках). Цинк сприяє зв'язуванню пігментного епітелію сітківки з хоріоїдеєю, входить до складу білка сітківки, відповідального за транспорт вітаміну А. За дефіциту цинку в сітківці зменшується рівень ферменту ретинолдегідрогенази, що зумовлює зниження сутінкового зору. Також цинк необхідний для підтримання нормальної структури зорового нерва; його нестача спричиняє зменшення мієлінізації нервових волокон [4].

Селен – мікроелемент, який також має потужні антиоксидантні властивості, входить до складу >30 життєво важливих біологічно активних сполук організму людини. За його участі в сітківці людини відбувається процес переведення світлової енергії у нервовий імпульс. Селен проявляє синергізм із вітамінами Е та С, попереджає процеси клітинного окиснення [4].

Отже, нутрицевтичний комплекс Візіноорм, розроблений з урахуванням сучасних наукових та клінічних даних, дозволяє лікарям-офтальмологам на тривалий час досягти стабілізації патологічного процесу в сітківці й зоровому нерві, зберегти їх клініко-морфологічний стан, відтермінувати прогресування вікової макулодистрофії, а також глаукоми.

Список літератури знаходиться в редакції.

ВІЗІНОРМ®

НОВИЙ РІВЕНЬ ПІКЛУВАННЯ ПРО ВАШ ЗІР

- ПОКРАЩУЄ ГОСТРОТУ ТА ЯКІСТЬ ЗОРУ ¹⁻¹⁰
- ЗАХИЩАЄ ТА ВІДНОВЛЮЄ ФУНКЦІОНАЛ І СТРУКТУРУ СІТКІВКИ ^{1,3,6-8}
- ЗМІЦНЮЄ СТІНКИ КРОВОНОСНИХ СУДИН ТА КАПІЛЯРІВ, ПОКРАЩУЄ ОЧНИЙ КРОВОТІК ¹⁻¹⁰
- ПРИГНІЧУЄ ОКИСЛЮВАЛЬНИЙ СТРЕС ТА ЗАПАЛЕННЯ ¹⁻¹⁰
- ВІДНОВЛЮЄ ФІЗІОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ МАКУЛЯРНИХ ПІГМЕНТІВ ТА ЗАБЕЗПЕЧУЄ ОПТИМАЛЬНУ ФІЛЬТРАЦІЮ КОРОТКОХВИЛЬОВОГО СИНЬОГО СВІТЛА В МАКУЛІ ^{2,4,9,10}

ЄДИНИЙ ЗАСІБ З КРОЦИНОМ ТА МЕЗО-ЗЕАКСАНТИНОМ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ



Склад: 1 капсула містить: кроцин 15мг, лютеїн 10 мг, мезо-зеаксантин 5 мг, зеаксантин 2 мг, астаксантин 3 мг, вітамін С 100 мг, вітамін Е 15 мг, вітамін D 1000 МО, селен 20 мкг, мідь 1 мг, цинк 8 мг.

ВІЗІНОРМ® рекомендовано як додаткове джерело природних антиоксидантів, макулярних пігментів (каротиноїдів), вітамінів та мікроелементів для нормалізації зорових функцій. **ВІЗІНОРМ®** містить у своєму складі нутрієнти, необхідні для фізіологічного збереження зору, для захисту очей від окисного стресу та покращення стану судин сітківки.

ЧИНИТЬ ПОТУЖНУ СИНЕРГІЧНУ АНТИОКСИДАНТНУ, НЕЙРО ТА ЦИТОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ. НАДАЄ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ І СВІТЛОФІЛЬТРУЮЧИЙ ЕФЕКТ

1. Samaneh Sepahi et al. *Curr Neuropharmacol.* 2021 Mar; 19(3): 392–401.
2. Eithne E Connolly et al. *Current Eye Research.* 2010 Apr;35(4):335–51.
3. Giuseppe Giannaccare et al. *Mar Drugs.* 2020 May; 18(5): 239.
4. Eithne E Connolly et al. *Current eye research.* 2010 Apr;35(4):335–51.
5. Aruna Gorusupudi et al. *Advances in Nutrition.* 2017 Jan; 8(1): 40–53.
6. Xinguang Yang et al. *Journal of molecular neuroscience* 2017 Apr;61(4):581–589
7. Yun Qi et al. *Experimental eye research.* 2013 Feb;107:44–51.
8. Bochang Lv et al. *Neurochemical research.* 2016 Aug;41(8):1949–57.
9. Le Ma et al. *Nutrients.* 2016 Jul 12;8(7):426.
10. Nicole K. Scipsema, *Journal of ophthalmology.* 2015; 2015: 865179

Виготовлено в Україні у відповідності до міжнародних стандартів ISO/HACCP

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед вживанням ознайомтеся з листком-вкладішем та проконсультуйтеся з лікарем.
ТУ У 10.8-30112347-020:2020

ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна

Т 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA



Офтальмологічні прояви інфекційних захворювань

Восени за підтримки групи компаній «МедЕксперт» відбувся освітній онлайн-семинар «Офтальмологічна школа для лікарів», присвячений тематиці офтальмологічних катастроф. Про особливості діагностики та лікування інфекційних уражень органа зору розповів завідувач кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), голова правління ГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України», доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Риков.



С.О. Риков

На початку своєї доповіді спікер зазначив, що інфекційні захворювання (особливо епідемії та пандемії) споконвіку затьмарювали життя людства. Незважаючи на стрімкий розвиток медицини, вони і зараз щороку продовжують забирати мільйони людських життів. Пандемія COVID-19, яку протягом 2 років так і не вдалося приборкати, красномовно свідчить про реальну небезпеку збудників інфекцій. Загалом інфекційні захворювання, в т. ч. інфекційні захворювання ока, є найчастішою причиною звернення до сімейних лікарів та офтальмологів. У більшості випадків спостерігаються локальні ураження ока, втім, нерідко ураження органа зору – один із перших проявів системного інфекційного процесу. Це вимагає від лікаря ґрунтовних знань щодо особливостей маніфестації та подальшого перебігу низки інфекцій, а також вибору відповідної терапевтичної тактики. В низці випадків необхідно негайно скерувати пацієнта до офтальмолога, аби запобігти розвитку подальших серйозних ускладнень. Насамперед це стосується бактеріальної виразки рогівки.

кон'юнктивіту; їх застосування, особливо під час сну, є поширеним фактором ризику бактеріальної інфекції рогівки (рис. 2). Ризик бактеріальної інфекції рогівки в пацієнтів, котрі користуються контактними лінзами, зростає через неналежну підтримку їхньої цілісності, гігієни корпусу, а також у разі несвоєчасного припинення використання контактних лінз і впливу на них забрудненої води (наприклад, під час плавання у водоймі).



Рис. 2. Бактеріальний кон'юнктивіт, спричинений використанням контактних лінз

Бактеріальна (повзуча) виразка рогівки

Першими симптомами бактеріальної виразки рогівки є сильний біль і часткова втрата зору, ступінь якої залежить від ступеня розповсюдження інфекції. Одна з основних причин захворювання – нелікований (неправильно лікований) бактеріальний кон'юнктивіт. Бактеріальна виразка рогівки найчастіше розвивається після незначних ушкоджень (остію злаків, лушинням насіння, листям) передньої поверхні рогівки (рис. 1). В онові її лікування лежить щоденне цілодобове застосування очних крапель з антибіотиком.



Рис. 1. Бактеріальна виразка рогівки

Бактеріальний кон'юнктивіт

Пацієнти з типовим бактеріальним кон'юнктивітом не мають скаргу на світлобоязнь. Підвищена чутливість до світла характерніша для іриту чи в разі порушення цілісності епітелію рогівки, що діагностують при фарбуванні флюоресцеїном (спостерігається за вірусного кератиту, в разі наявності стороннього тіла в рогівці). При бактеріальному кон'юнктивіті часто трапляються хемоз, помірна чи виражена ін'єкція кон'юнктиви.

Найнебезпечнішим вважається кон'юнктивіт, спричинений грамнегативними бактеріями (*P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *H. influenzae*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* тощо), який може зумовити розвиток перфорації рогівки, сліпоту й інвалідизацію.

Практикуючий лікар повинен проявляти пильність при консультації пацієнтів із захворюваннями, що передаються статевим шляхом, у сексуально активних вікових групах і новонароджених, які могли б зазнати зараження під час пологів. Невдало лікований кон'юнктивіт в анамнезі з рясним гнійним виділенням, ураженням кон'юнктиви та хемозом може свідчити про можливу венеричну етіологію захворювання.

Слід пам'ятати, що використання контактних лінз – частина причина бактеріального

Виділення з кон'юнктиви можуть бути рясними, густими та гнійними (зазвичай вони слизові та мають білий, зелений чи жовтий колір). Краї повік набрякають (м'який набряк) та ускладнюють відкривання повік після сну. Пацієнти можуть повідомляти про пробудження із заплющеними очима. Тяжкий набряк повік за наявності рясних гнійних виділень викликає підозру та може свідчити про інфікування *N. gonorrhoeae* (рис. 3).



Рис. 3. Гонорейний кон'юнктивіт

Здебільшого фолікули кон'юнктиви зазвичай не виражені. Збільшені фолікули – це ознака вірусних інфекцій (найчастіше), а також хронічного алергічного кон'юнктивіту. Збільшений преаурикулярний лімфатичний вузол частіше спостерігається при вірусному кон'юнктивіті та є нехарактерною ознакою бактеріального кон'юнктивіту. Втім, його часто виявляють за тяжкого бактеріального кон'юнктивіту, зумовленого *N. gonorrhoeae*.

Грибковий або паразитарний кератит

Грибковий кератит – запальне захворювання рогівки, спричинене паразитичними грибами. Лікарі загальної практики в більшості випадків неправильно діагностують це захворювання. До його клінічних ознак належать порушення цілісності епітелію рогівки, виражена перикорнеальна ін'єкція, гнійні чи слизово-гнійні виділення, інфільтрація рогівки. Характерні симптоми грибкового кератиту – гострий початок, наявність дефекту епітелію рогівки при фарбуванні флюоресцеїном (рис. 4). Під час бактеріологічного дослідження виявляють грибові мікроорганізми. Оскільки при грибковому кератиті високий ризик перфорації рогівки ока та повторних загострень, пацієнта із зазначеними симптомами слід скерувати на спеціалізований рівень надання медичної допомоги.

Лікування грибкового кератиту передбачає місцеву етіотропну терапію та обов'язкове призначення епітелізувальних засобів.



Рис. 4. Грибковий кератит

Аденовірусний кон'юнктивіт

Пацієнт з аденовірусним кон'юнктивітом зазвичай скаржиться на інтенсивну слюзотечу та світлобоязнь. Під час огляду можна виявити дифузну ін'єкцію кон'юнктиви (часто зустрічається виражена гіперемія кон'юнктиви з дрібними петехіальними крововиливами), серозні виділення, утворення плівки на кон'юнктиві повік, характерні інфільтрати на рогівці (рис. 5).



Рис. 5. Аденовірусний кон'юнктивіт

Для аденовірусного кон'юнктивіту характерні гострий початок, етапність клінічного перебігу та поступове залучення до процесу другого ока, регіональний лімфаденіт, загальне нездужання. Під час збирання анамнезу слід звернути увагу на нещодавно перенесену ГРВІ чи контакт з хворим.

Варто звернути увагу, що при аденовірусному кон'юнктивіті необхідним заходом є ізоляція пацієнта. Лікування передбачає місцеву специфічну протівірусну терапію, видалення пливчастих мембран для запобігання розвитку ускладнень, заходи, спрямовані на профілактику розвитку вторинної інфекції. Пацієнта необхідно поінформувати про стадії захворювання та значну тривалість лікування (від 10 днів до 3 тиж).

Епідемічний геморагічний кон'юнктивіт

Епідемічний геморагічний кон'юнктивіт є дуже контагіозним захворюванням, що спричиняється ентеровірусами.

Основні клінічні симптоми: гострий початок, світлобоязнь, біль в оці, слизові чи слизово-гнійні виділення, помірний набряк повік, кон'юнктива інфільтрована з рясними крововиливами, можливе ураження рогівки, зниження чутливості з точковими інфільтратами.

Захворювання розпочинається гостро різким болом в оці, відчуттям стороннього тіла, світлобоязню і слюзотечею. Спочатку уражається одне око, а потім (через 1-2 дні) друге. Кон'юнктива повік інфільтрована з рясними крововиливами, можливе ураження рогівки, зниження чутливості з точковими інфільтратами (рис. 6). Збільшуються передувшні лімфатичні вузли.



Рис. 6. Епідемічний геморагічний кон'юнктивіт

Верхній лімбічний кератокон'юнктивіт

Верхній лімбічний кератокон'юнктивіт є хронічним рецидивуючим захворюванням невизначеної етіології, що спостерігається переважно в дорослих жінок (віком 20-70 років) і може минати спонтанно.

Пацієнти з верхнім лімбічним кератокон'юнктивітом скаржаться на почервоніння ока, печіння, відчуття стороннього тіла, біль, слюзотечу, помірну світлобоязнь. Процес частіше є білатеральним. Під час огляду спостерігаються запалення, потовщення та набряк верхньої бульбарної кон'юнктиви, особливо в ділянці лімба, а також сосочки на кон'юнктиві верхньої повіки, мікропанус і філаменти у верхній частині рогівки. При фарбуванні флюоресцеїном у верхній частині рогівки, лімба та кон'юнктиви можна побачити дрібні крапки (рис. 7).



Рис. 7. Верхній лімбічний кератокон'юнктивіт

Приблизно в половині пацієнтів захворювання розвивається на тлі дисфункції щитоподібної залози, тому осіб із діагностованим верхнім лімбічним кератокон'юнктивітом слід скерувати на консультацію до ендокринолога з метою визначення функціонального стану щитоподібної залози (визначення рівнів трийодтироніну, тироксину, тиреотропного гормону).

Лікування верхнього лімбічного кератокон'юнктивіту має здійснюватися на спеціалізованому рівні надання медичної допомоги та передбачає застосування препаратів штучної слюзи, припикання кон'юнктиви верхньої повіки і верхньої бульбарної кон'юнктиви 0,5-1,0% розчином нітрату срібла протягом 10-20 с, місцево застосування мазі з антибіотиком.

Загалом прогноз захворювання є сприятливим із можливою ремісією та проявами одужання, хоча симптоми можуть тривати роками.

Увеїти

Увеїти – запальні захворювання судинної оболонки ока, розвиваються досить часто. Це пояснюється насамперед наявністю значної кількості судин у різних його відділах. Розвиток увеїту можуть зумовлювати інфекції, травми, неопластичний, автоімунний, ідіопатичний процеси. В основі захворювання лежить запальна реакція (хімічні медіатори, які спричиняють вазодилатацію, підвищена судинна проникність, хемотаксис запальних клітин в оці).

Етіологічні чинники, що зумовлюють розвиток увеїту, можуть бути різними. Екзогенний увеїт виникає при проникненні інфекції з боку ушкодженої рогівки, склери, очниці; водночас його причинами можуть бути гематогенне перенесення інфекції або автоімунні механізми в разі системних захворювань. До цієї групи захворювань належать анкілозуючий спондиліт, синдром реактивного артриту (синдром Рейтера), артрита, асоційовані із запальними захворюваннями кишечника. Для захворювань цієї групи характерним є розвиток гострого переднього увеїту зі схильністю до частого рецидивування.

Підготувала **Наталія Александрук**

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

Зупиняйтесь немає причин!

ВІРУСИ



БАКТЕРІЇ



- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ
- МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ НА СЛИЗОВІ
- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ*

ГРИБКИ



Детальніше на сайті



Бетадин®

Повідон-йод
розчин для зовнішнього та
місцевого застосування **10 %**

30 мл



*Інструкція для медичного застосування препарату. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



Ю.В. Гавриленко, д.м.н., професор кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Вибір антисептика при захворюваннях верхніх дихальних шляхів

Антисептики (від грец. *anti* – проти + *septikos* – що спричиняє нагноєння, гнильний) – протимікробні засоби, які застосовують для запобігання процесів інфікування, сепсису, гниття. Цими препаратами користуються в усьому світі понад 50 років. Найчастіше їх застосовують для обробки рук хірурга, операційного поля та для різних маніпуляцій, зрошень, гігієнічної обробки рук. На сьогодні антисептики широко використовують у різних галузях медицини: в хірургії, педіатрії, ЛОР-практиці, дерматології, гінекології та ін. Безперечно, вони вкрай потрібні в побуті, вдома чи в подорожах для профілактики інфекцій і лікування порізів, подряпин, ран, саден, опіків тощо.

Крім того, антисептики стають іще актуальнішими у зв'язку з високою резистентністю мікроорганізмів до антибіотиків. Зокрема, тільки в Україні 2020 року споживання протимікробних препаратів збільшилося на 65%. Бактерії розвинули резистентність майже до всіх наявних видів антибіотиків. У перелік «най смертельніших» потрапили 12 бактерій, які виробили стійкість до препаратів, що використовуються для лікування різних інфекцій. За даними літературних джерел, унаслідок антибіотикорезистентності щорічно вмирають близько 700 тис. осіб. На думку фахівців, ця кількість може зрости до 10 млн на рік, якщо не знайти спосіб вирішення проблеми.

У лікарській практиці ми часто застосовуємо різні антисептики: хлоргексидин, фурацилін, хлорофіліпт, декаметоксин, повідон-йод та ін. Проте сучасні наукові дослідження повідомляють про небезпечні ризики їх застосування в медичній практиці.

Низка публікацій звертає увагу лікарів на зростання резистентності до хлоргексидину. Група вчених із Великої Британії (Bock L.J. et al., 2016) встановили, що не всі препарати хлоргексидину вбивають *Klebsiella pneumoniae* після рекомендованої експозиції. Було виявлено, що для шести штампів після дії сублетальними дозами мінімальна інгібувальна концентрація зросла в декілька разів, що підтвердило здатність *K. pneumoniae* адаптуватися до цього антисептика. Ще більша небезпека полягає в тому, що хлоргексидин може зумовлювати стійкість бактерій до антибіотиків, зокрема стійкість *K. pneumoniae* до колістину. Досить часто виявляють стійкі до хлоргексидину штами *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Enterococcus spp.*

Водночас Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) попереджає: хлоргексидин може стати причиною серйозних алергічних реакцій. Особливою проблемою є алергія на хлоргексидин у післяопераційному періоді, оскільки анестезія та саме втручання підвищують ризик розвитку анафілактичних реакцій.

Отже, відразу два чинники – можливість індукції резистентності до антибіотиків резерву та високий ризик серйозних алергічних реакцій – потребують від клініцистів обережнішого ставлення до такого широко відомого антисептика, як хлоргексидин. Науковці в *The Journal of Hospital Infection* (листопад 2016 року) доводять, що стійкість до хлоргексидину є причиною багатьох спалахів госпітальних інфекцій. Тому рекомендується обмежити широке застосування цього препарату.

Вже багато десятиріч у нашій країні як антисептичний засіб широкого спектра дії використовується 5-нітро-2-фуральдегід семікарбазон

(фурацилін, або нітрофура́л). Однак іще 1991 року цей препарат було заборонено для перорального, а 2002 року – для місцевого використання в тваринництві в США через установлення чітких доказів його токсичності, мутагенності та канцерогенності для тварин і людей (Американська ветеринарна медична асоціація, 2002). У 1990 році, згідно із законом Каліфорнії про безпечну воду та токсичні речовини 1986 року, відомим як «Пропозиція-65», фурацилін було внесено до переліку хімічних сполук, які можуть спричинити рак, уроджені вади або інші порушення репродуктивної функції.

Вплив застосування фурациліну на виникнення та прогресування онкологічних захворювань вивчали у двох експериментальних дослідженнях на щурах і в одному – на мишах. Зокрема, в дослідженні Морріс і співавт., яке проводилося у вигляді двох експериментів тривалістю 36 та 44,5 тиж, було продемонстровано зростання частоти пухлин молочної залози в самок щурів, які отримували фурацилін перорально в дозі 150 мг/кг маси тіла на добу (Morris 1965; Morris et al., 1969).

Варто зауважити, що одним із можливих механізмів канцерогенності фурациліну в щурів є його безпосередній вплив на гіпоталамус, який призводить до підвищення концентрацій сироваткового пролактину та прогестерону (Takahashi M. et al., 2000).

Препарати нітрофуранової групи є речовинами, що швидко метаболізуються в організмі, а період їх напіврозпаду становить від 7 до 63 хв. Продукти розпаду фурациліну утворюють стабільні зв'язки з білками плазми крові, внаслідок чого зберігаються в організмі протягом тривалого часу (Nouws J.F.M. et al., 1990). Було доведено, що два різні механізми можуть спільно призводити до канцерогенезу фурациліну: пошкодження ДНК, спричинене метаболітами препарату, та посилення клітинної проліферації, зумовлене ним самим. У дослідженні Hirakua та співавт. було продемонстровано, що метаболіти фурациліну беруть участь в ініціації пухлин, тоді як сам препарат посилює проліферацію клітин і спричиняє прогресування пухлини. Зокрема, фурацилін істотно стимулював проліферацію естрогенозалежних клітин MCF-7 і зумовлював Cu(II)-опосередковане пошкодження фрагментів ДНК у разі додавання цитохромредуктази P450 (Hirakua et al., 2004).

Найпоширенішими побічними ефектами місцевого застосування фурациліну є сенсibiлізація та генералізовані алергічні шкірні реакції. Згідно з результатами досліджень, які були опубліковані в період із 1945 по 1965 рік, шкірні реакції виникали в 1,2% усіх випадків застосування фурациліну (Glascok et al., 1969; Reynolds, 1989). Типовими



Ю.В. Гавриленко

токсичними ефектами після перорального введення фурациліну були нудота, блювання, болі в суглобах, головні болі та поліневрит (Reynolds, 1989). Також повідомлялося, що фурацилін спричиняє гемолітичну анемію в осіб із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Pranker, 1962).

Зважаючи на повідомлення про мутагенність і канцерогенність фурациліну, що надходили з досліджень на тваринах, його токсичність і появу нових безпечніших антисептичних сполук, подальші дослідження безпеки застосування фурациліну в людей не проводилися. Хоча при місцевому застосуванні всмоктування фурациліну є значно нижчим, аніж у разі перорального, в більшості країн Європи цей засіб вважається застарілим і практично не використовується.

Відповідно, на більшу увагу заслуговують альтернативні антисептики, до яких немає та не передбачається резистентності. Нині визначено такі вимоги до антисептиків: висока протимікробна активність, широкий спектр дії стосовно різних форм мікроорганізмів, нетоксичність для людей і тварин, швидкість настання ефекту й достатня тривалість протимікробної дії. Усім цим вимогам відповідає препарат Бетадин® (повідон-йод), який представлений в Україні компанією «Егіс» (Угорщина). Варто зазначити, що серед призначень лікарів України 2019 року, за даними компанії «Проксіма», Бетадин® – антисептик № 1.

Бетадин® (повідон-йод, полівінілпіролідон, ПВП-І; лат. povidonum-iodum; англ. povidone-iodine) – це розчин йодофору, що містить водорозчинне комплексне з'єднання йоду із синтетичним нетоксичним полімером повідоном. Серед особливостей механізму дії – те, що вільний йод чинить швидкий бактерицидний ефект, а полімер є для нього депо. Тому при контакті зі шкірою та слизовими оболонками з полімеру виділяється значна кількість йоду. Завдяки такому механізму дії резистентності до ПВП-І не очікується.

При утворенні комплексу з ПВП-І йод значно втрачає місцеву подразнювальну дію, що притаманна спиртовим розчинам йоду, а тому добре переноситься шкірою, слизовими оболонками й ураженими поверхнями. Йод реагує з окислювальними-сульфідними (SH) та гідроксильними (OH) групами амінокислот, які входять до складу ферментів і структурних білків мікроорганізмів, інактивуючи або руйнуючи ці білки. Більшість мікроорганізмів знищуються при дії *in vitro* менш як за 1 хв, основна руйнівна дія відбувається в перші 15-30 с. Спектр дії Бетадину включає потужний бактерицидний, фунгіцидний, спороцидний, віруліцидний ефекти, до того ж він активний стосовно найпростіших.

Продовження на стор. 22.

Вибір антисептика при захворюваннях верхніх дихальних шляхів

Продовження. Початок на стор. 21.

Наш власний досвід застосування Бетадину при запальних захворюваннях ЛОР-органів накопичується з 2012 року, коли в ЛОР-відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМА-ТДИТ» м. Києва, яке є базою кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, було проведено дослідження з порівняльної оцінки ефективності впливу різних антисептиків на патогенні мікроорганізми *in vitro*, а також клініко-лабораторне дослідження щодо застосування Бетадину при місцевому лікуванні хронічного тонзиліту (ХТ), хронічного аденоїдиту, риносинуситу в дітей.

При оцінці впливу хлорофіліпту, повідон-йоду та фурациліну на лізис культур *in vitro* штамів *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, виділених із піднебінних мигдаликів (ПМ), Бетадин® продемонстрував достовірні переваги над іншими антисептиками. Отримані результати сприяли подальшому клініко-лабораторному вивченню ефективності місцевого лікування хворих із використанням розчину. Наш спосіб застосування Бетадину для місцевого лікування: в дітей – 20 крапель на 100 мл фізіологічного розчину або води, в дорослих – 30 крапель на 100 мл.

Традиційно для місцевого лікування запальних захворювань горла застосовують полоскання, промивання пероральними антисептичними розчинами. Ця терапія здебільшого добре переноситься пацієнтами, характеризується мінімальними побічними ефектами та може призначатися разом з іншими лікарськими препаратами базової терапії. Використання антисептиків для полоскання, зрошення, промивання лакун ПМ дає змогу значно зменшити використання антибактеріальних препаратів, частоту гострих епізодів і рецидивів ХТ і фарингіту, а також є невід'ємною частиною профілактичних заходів у разі гострих респіраторних інфекцій та інших запальних захворювань верхніх дихальних шляхів.

Місцева терапія пероральними антисептичними розчинами є важливою складовою на всіх етапах лікування запальних захворювань ПМ та їх ускладнень. Одним із найпоширеніших видів комплексного консервативного лікування ХТ, який не втратив своєї практичної значущості дотепер, є промивання ПМ за допомогою спеціальної голки-канюлі та шприца з інтралакунарним введенням препарату.

Проведені нами клінічні дослідження та спостереження за пацієнтами з ХТ підтвердили високу ефективність препарату Бетадин® у разі місцевого лікування в дітей і дорослих, що проявлялося швидким зникненням скарг пацієнтів і клінічним зменшенням вираженості запального процесу в ПМ. Порівняння результатів бактеріологічного дослідження до та після курсу санації ПМ у хворих на ХТ засвідчило, що кількість пацієнтів, які не мають патогенної мікрофлори в лакунах ПМ, була значно вищою при застосуванні промивання фізіологічним розчином із Бетадином (78%), аніж у разі такого самого місцевого використання фурациліну (48,2%). При цьому встановлено відсутність негативного впливу на нормофлору ПМ, що є дуже важливим для збереження мікробіоценозу ротової частини глотки.

У дітей, хворих на гострий риносинусит, підгострий аденоїдит, яким було проведено комплексне лікування з промиванням носа методом переміщення за Proetz фізіологічним розчином із Бетадином, встановлено достовірне поліпшення носового дихання, полегшення евакуації виділень із носа, зменшення кількості виділень із носа, зниження інтенсивності кашлю й гугнявості. Ці дані було підтверджено клініко-ендоскопічним і бактеріологічним обстеженням дітей до та після лікування.

Отже, використання топічних антисептиків, серед яких найбільш ефективним і безпечним є Бетадин®, не призводить до зростання резистентності мікроорганізмів і дає змогу зберегти чутливість бактеріальних патогенів до протимікробних препаратів.

На сьогодні повідон-йод входить до Переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), який визначає найважливіші з них, потрібні для ефективного функціонування будь-якої системи охорони здоров'я. Ополіскування ротової порожнини розчином повідон-йоду також включено до плану досліджень і розробок ВООЗ із експериментальних методів лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).

Відомо, що найвищий рівень вірусного навантаження характерний для носової частини глотки та слини людини – тих анатомічних резервуарів вірусу, через які він потрапляє до нижніх дихальних шляхів. Саме це є одним з основних чинників аерозольної передачі захворювання. Рівень вірусного навантаження в безсимптомних і симптомних пацієнтів не відрізняється, тому завжди існує високий ризик передачі вірусу саме від безсимптомних пацієнтів. Дослідження двох штамів коронавірусів (SARS і MERS) доводять, що збільшення концентрації вірусу значним чином ускладнює перебіг хвороби (Zou L. et al., 2020).

Попередні дослідження повідон-йоду щодо використання 10% і 5% розчинів продемонстрували виражену цитотоксичність для клітин дихальних шляхів людини (Kim J.H. et al., 2015). Розчини меншої концентрації демонструють достатній віруліцидний ефект без токсичного впливу на дихальні шляхи, зниження нюху або змін зовнішнього вигляду слизової оболонки (Gluck U. et al., 2007).

Встановлено, що 0,23% розчин повідон-йоду для полоскання ротової порожнини (або водний розчин 1:30) здатний інактивувати як SARS-CoV, так і MERS-CoV після 15-секундної експозиції (Eggers M. et al., 2018). Алергічні реакції при цьому виникають досить рідко, лише в поодиноких випадках тривале використання місцевого 10% розчину може призвести до токсичного впливу (Lachapelle J.M., 2014).

ПВП-І у рекомендованих розведеннях може розглядатися як доступний засіб захисту медичних працівників і населення в умовах пандемії (в комплексі з іншими захисними заходами). Такий стратифікований підхід до профілактики інфікування SARS-CoV-2 було рекомендовано ще 2020 року пацієнтам, які мають підозрювану чи підтверджену інфекцію SARS-CoV-2, проходять процедури підвищеного ризику зараження (наприклад, у разі контакту зі слизовою оболонкою носа, ротової порожнини, глотки та легеневидами виділеннями) або перебувають у регіонах значного поширення COVID-19.

Також ПВП-І показаний для використання в медичних працівників, які беруть участь у лікуванні пацієнтів із підозрюваною чи підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 або залучаються до проведення процедур підвищеного ризику зараження в пацієнтів, які перебували в регіонах значного поширення COVID-19, і не мають адекватних засобів індивідуального захисту, як-от N95, PAPR. Таким групам ризику застосування розчинів повідон-йоду рекомендовано у відповідній концентрації для зрошення носової та ротової порожнини що 2-3 год до 4 разів на день (Mady L.J. et al., 2020).

Проведені останніми роками наукові дослідження встановили, що повідон-йод є безпечним для застосування в порожнині носа в концентраціях до 1,25% і в ротовій порожнині – до 2,5% (досвід використання в групі спостереження – до 5 міс). Концентрації менш як 2,5% *in vitro* не погіршують стан і не спричиняють патологічних змін миготливого епітелію носа, верхніх дихальних шляхів і клітин слизової оболонки та швидко інактивують коронавіруси, включаючи SARS і MERS, усього за 15 с (Frank S. et al., 2020).

Полоскання порожнини рота ПВП-І перед процедурами (в пацієнтів і медичних працівників) може бути корисним як доповнення до засобів індивідуального захисту для стоматологів і хірургів під час пандемії COVID-19 (Bidra A.S. et al. 2020). При ендоскопічних процедурах зрошення носа та полоскання горла 0,5% краплі ПВП-І починали протягом 30 с 3-4 рази на добу за день до операції, повторювали безпосередньо перед процедурою. Передопераційні полоскання рота повідон-йодом та іншими антисептиками рекомендовані для зменшення кількості мікроорганізмів в аерозолях під час проведення діагностичних процедур (Khan M.M. et al., 2020).

Результати першого рандомізованого дослідження ефективності застосування ПВП-І як антисептичного засобу для оброблення ротоглотки з метою зменшення вірусного навантаження в пацієнтів із симптомами тяжкої COVID-19 було опубліковано в журналі JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. у лютому 2021 року. Важливі висновки: всі пацієнти завершили дослідження без госпіталізації; за результатами аналізу спостережень встановлено, що деколонізація носоглотки може знизити ймовірність носійства інфекційного SARS-CoV-2 у дорослих із COVID-19 від легкого до помірного ступеня.

У міжнародному протоколі профілактики та лікування хворих на COVID-19 (I-MASK+) рекомендовано полоскання 1% розчином Бетадину двічі на день. Отже, в умовах пандемії регулярне використання повідон-йоду як розчину для зрошення горла (чи носа) може забезпечити додатковий захист медичних працівників, а також сприяти контролю над ступенем вірусологічного навантаження слизових оболонок.

Відповідно, сучасним оптимальним антисептиком для застосування при захворюваннях верхніх дихальних шляхів, згідно з вимогами щодо цього класу препаратів, є Бетадин® (повідон-йод), який у мінімальних концентраціях 20-30 крапель на 100 мл фізіологічного розчину (або води) безпечно й ефективно може бути застосований у дітей і дорослих на слизові оболонки носа та ротової частини глотки з профілактичною й лікувальною метою.

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!



Диференційована профілактика природжених вад розвитку плода в жінок репродуктивного віку з урахуванням поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази

Фолієва кислота (ФК), також відома як вітамін B₉, є життєво важливим мікроелементом, який відіграє значну роль у процесах синтезу пуринових і піримідинових попередників нуклеїнових кислот, метаболізму метіоніну, серину, гліцину та гістидину й утворенні метилювальних агентів, потрібних для забезпечення нормального обміну речовин і регуляції генів. Є наукові дані й про роль ФК у профілактиці онкологічних, неврологічних і психіатричних захворювань [1].

Організм людини не здатний синтезувати ФК, тому низький її рівень у крові може бути спричинений споживанням їжі з недостатнім умістом ФК, поганим засвоєнням її з харчових продуктів і порушеннями метаболізму ФК унаслідок генетичних дефектів або взаємодії лікарських засобів. За участю реакцій ферментативного відновлення, що каталізуються ферментом дигідрофолатредуктазою, ФК метаболізується в дигідрофолат, потім у тетрагідрофолат і згодом у 5-10-метилентетрагідрофолат, який під дією рибофлавінозалежного ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР) перетворюється на біологічно активну сполуку ФК – 5-метилтетрагідрофолат (5-МТГФ), який бере участь у реакціях транспорту одновуглецевих груп, потрібних для синтезу пурину/піримідину в процесі зшивання ДНК і РНК, метилування ДНК та регуляції метаболізму гомоцистеїну [2].

Із метою вивчення біодоступності ФК та 5-МТГФ було проведено серію довгострокових досліджень, у яких фолатний статус аналізувався за даними визначення концентрації ФК у сироватці крові й еритроцитах, а також за функціональним показником статусу ФК (гомоцистеїном у плазмі крові). У 24-тижневому подвійному сліпому дослідженні за участю жінок дітородного віку ефективність щоденного застосування біологічних добавок ФК та 5-МТГФ вивчалася шляхом визначення рівня ФК в еритроцитах, які повільно реагують на зміни концентрації ФК у крові, що є корисним у довгостроковій оцінці фолатного статусу. Було встановлено, що рівень ФК в еритроцитах після прийому біологічної добавки був вищим у групі застосування 5-МТГФ порівняно з прийомом ФК. Тобто в цьому довгостроковому дослідженні було показано вищу ефективність 5-МТГФ, аніж ФК, в еквімолярній дозі щодо підтримання фолатного статусу в жінок дітородного віку [3]. В іншому дослідженні, проведеному за участю жінок, які годують, було показано, що середня концентрація ФК в еритроцитах після прийому біологічної добавки була вищою при застосуванні 5-МТГФ порівняно з прийомом ФК [4]. Дані Fohr і співавт. (2002) свідчать про те, що 8-тижневне застосування еквімолярних доз 5-МТГФ у здорових жінок дітородного віку супроводжувалося вираженішим зростанням концентрації ФК у плазмі крові порівняно з призначенням ФК, тоді як її концентрація в еритроцитах не відрізнялася в обох досліджуваних групах [5].

При вивченні біодоступності ФК було встановлено, що існують певні генетичні чинники, пов'язані з мутацією генів, які кодують ключові ферменти метаболізму ФК, що впливає на підтримку оптимального фолатного статусу. Зокрема, наявність мутацій гена є чинником ризику розвитку природжених дефектів нервової трубки (ВДНТ) плода. У європейській популяції 12% населення є носіями гомозиготного генотипу TT, 43% – гетерозиготного генотипу

CT і 45% – гомозиготного «дикого типу» генотипу CC поліморфізму гена МТГФР [7]. Згідно з даними об'єднаного аналізу О.А. Фесай і співавт. (2018), проведеного в різних регіонах України за участю жінок репродуктивного віку, середня частота низькофункціональних поліморфізмів (C/T + T/T) локусу C677->T гена МТГФР, яка є найвивченішою, становить 50,9%. На думку авторів, це свідчить про те, що в кожній другій українській жінки репродуктивного віку ФК не метаболізується в активну форму та не засвоюється [8]. У багатьох дослідженнях наводяться дані про взаємозв'язок цього поліморфізму з хронічним невиношуванням вагітності в жінок (втратою двох або більше послідовних ановуляторних циклів порівняно із застосуванням ФК [11]). Наявність поліморфізму генів фолатного циклу в жінок негативно впливає на зростання ризику природжених вад розвитку (ПВР) плода. У такому випадку пряме введення 5-МТГФ матиме низку переваг, пов'язаних із безпосередньою біологічною доступністю активної форми ФК та відсутністю потреби в її метаболізмі [12].

Хронічний дефіцит ФК може спостерігатися як у чоловіків, так і в жінок. Зокрема, зниження рівня ФК у сироватці крові в чоловіків може негативно впливати на процес

утворення сперматозоїдів, що відображається на їхній фертильності та може призводити до безпліддя. Тому сьогодні активно вивчається питання необхідності прийому ФК чоловіками перед планованим зачаттям [13].

Низький рівень ФК у жінок під час вагітності пов'язаний із підвищеним ризиком передчасних пологів, низькою масою тіла дитини при народженні та затримкою розвитку плода. Крім того, дефіцит ФК у матері спричиняє підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові, який асоційований з ускладненнями перебігу вагітності (повторними викиднями, преєклампсією, передчасними пологами, відшаруванням плаценти, затримкою росту плода й гестаційним цукровим діабетом), онкологічними та серцево-судинними захворюваннями.

Тому варто рекомендувати визначення рівня гомоцистеїну жінкам з обтяженим акушерським і сімейним анамнезом [14, 15]. Дефіцит ФК у жінок пов'язаний із можливим розвитком ПВР плода, вроджених вад серця й орофациальних розщелин [16]. Згідно з міжнародними настановами рекомендовано призначати ФК у дозі 400-800 мкг/день принаймні 4 тиж до та 12 тиж після зачаття для забезпечення життєдіяльності, росту та розвитку ембріона, що знижує ризик розвитку ПДНТ плода на 50-70% [17], причиною якого в більшості випадків є багатфакторний комбінований негативний вплив тератогенних чинників навколишнього середовища та порушення регуляції активності

генів. Утім, причинами ПДНТ плода також можуть бути й хромосомні аномалії. Попри те що роль екзогенних та ендогенних чинників ризику ПДНТ плода продовжує вивчатися, в літературі трапляються дані про те, що причиною їхнього спільного механізму дії є дефіцит ФК, похідні якої беруть участь у процесі перетворення гомоцистеїну на метіонін, що призводить до гіпергомоцистеїмії. Наявність поліморфізму C677T й A1298C гена МТГФР пов'язана з підвищеною експресією рівня гомоцистеїну, зокрема серед жінок із дефіцитом ФК [15].

У вітчизняному дослідженні, в якому аналізували дані серед матерів Одеської області, було показано, що найвагомішими чинниками ризику ПДНТ плода є: дані акушерського анамнезу щодо кількості викиднів та/або пренатальної смертності, проживання в екологічно забрудненому регіоні, обтяжений сімейний анамнез щодо перенесених інсультів, інфарктів, варикозної хвороби, тромбоемболій, онкопатологій шлунково-кишкового тракту та/чи репродуктивної системи, ПВР серед близьких родичів першого ступеня спорідненості та в інших дітей цієї сім'ї, а також вік матері понад 35 років. За даними Н.В. Котової та співавт. [18], наявність одного з перелічених чинників у жінок репродуктивного віку є критерієм її включення до групи ризику розвитку ПДНТ плода. Крім того, автори встановили, що зниження ФК у сироватці крові та гіпергомоцистеїмія в прегравідарному періоді та першому триместрі вагітності, а також підвищення температури тіла чи прийом гарячих ван у першому триместрі є предикторами розвитку ПДНТ плода.

З огляду на наявність або відсутність чинників ризику ПДНТ плода вітчизняні автори [18] розробили алгоритм диференційованої профілактики його розвитку серед жінок репродуктивного віку (рис.). Зокрема, за відсутності чинників ризику рекомендовано призначати ФК у дозі 0,4 мг за 3 міс до планової вагітності та протягом 2 міс вагітності, а за наявності – визначати гомоцистеїн і ФК, що впливатиме на подальшу тактику ведення жінок. Якщо рівні гомоцистеїну та ФК у межах норми, рекомендовано призначати ФК у дозі 0,8 мг

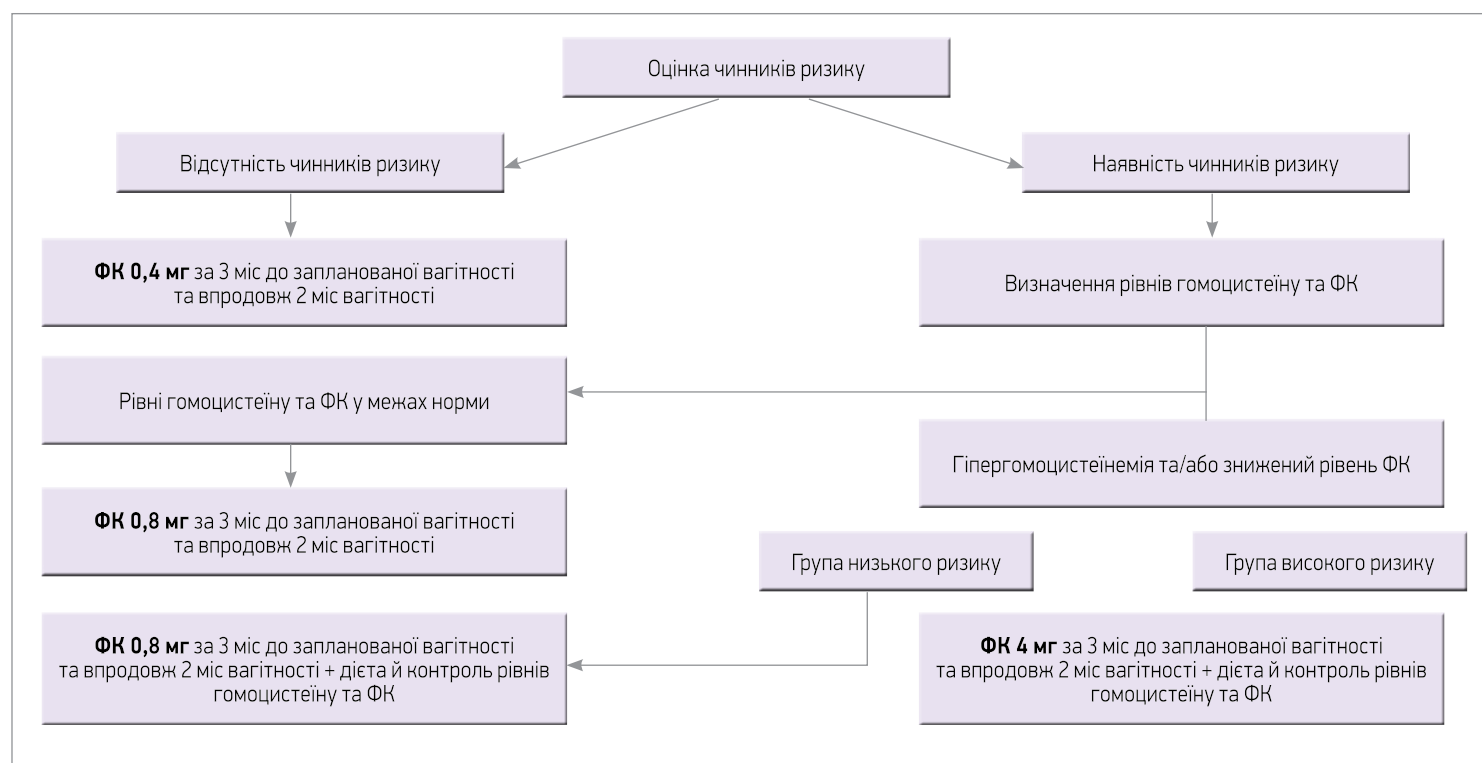


Рис. Алгоритм призначення ФК під час вагітності

за 3 міс до планової вагітності та протягом 2 міс вагітності, а при зниженні цих показників варто визначити поліморфізм гена МТГФР і диференціювати осіб гомозигот 677С та/або 1298А в групу низького ризику, а пацієнток гомозигот 677Т та/або 1298С чи гетерозигот С677Т та/або А1298С – у групу високого ризику. Слід рекомендувати жінкам обох груп дотримуватися дієти, контролювати рівень гомоцистеїну, а також приймати ФК у дозі 0,8 мг (за низького ризику) чи 4 мг (за високого ризику) за 3 міс до планової вагітності та протягом 2 міс вагітності [18]. **Сьогодні активно вивчається питання можливості використання 5-МТГФ як альтернативи ФК у профілактиці ПДНТ плода. В огляді літературних джерел R. Obeid і співавт. [12] висловили думку про те, що застосування добавки 5-МТГФ може бути ефективнішим в оптимальній підтримці фолатного статусу в молодих жінок на ранніх термінах вагітності з метою запобігання розвитку ПДНТ порівняно з призначенням ФК.**

Переваги застосування 5-МТГФ над ФК відзначалися й у серії інших досліджень. Дані рандомізованого контрольованого дослідження показали, що застосування як ФК, так і 5-МТГФ у здорових жінок супроводжувалося аналогічним зниженням рівня гомоцистеїну в плазмі, але застосування 5-МТГФ не характеризувалося маскуванням дефіциту вітаміну В₁₂ порівняно з призначенням ФК [19]. Тому призначення неметаболізованої форми ФК з її потенційним окислювальним ефектом у крові потребує періодичного моніторингу ФК в еритроцитах і вітаміну В₁₂, тоді як введення еквімолярних доз 5-МТГФ дає змогу досягти тієї самої концентрації ФК у сироватці крові матері без утворення неактивних метаболітів [20]. У ретроспективному аналізі, проведеному за участю вагітних, було показано, що при застосуванні біологічної добавки 5-МТГФ у поєднанні з вітаміном В₁₂ відзначався значно вищий рівень гемоглобіну в жінок наприкінці другого триместру та під час пологів порівняно з учасницями, які отримували ФК. Тобто призначення 5-МТГФ у поєднанні з вітаміном В₁₂, на думку авторів, дає змогу досягти вираженішого зниження частоти анемії та потреби в додатковому прийомі препаратів заліза порівняно з призначенням ФК [21]. Є дані й про те, що застосування 5-МТГФ може посилити антидепресивну дію деяких ліків. Це свідчить про можливу користь цього препарату в лікуванні депресії під час вагітності та в післяпологовому періоді, але наразі немає переконливих доказів щодо профілактичного застосування 5-МТГФ проти депресії [22].

Згідно з рекомендаціями Інституту медицини США застосування ФК передбачає призначення дози біологічної добавки не вище 1000 мкг у зв'язку з можливістю маскування ознак дефіциту вітаміну В₁₂, водночас для 5-МТГФ не визначено верхньої межі рекомендованої дози. Проте накопичення неметаболізованої форми ФК через обмежену активність дигідрофолатредуктази було пов'язане з несприятливими наслідками для здоров'я, асоційованими зі зниженням функції мозку та соматосенсорної системи, заячою губою, астмою, аутизмом, анемією, несприятливими серцево-судинними подіями, онкологічними захворюваннями та когнітивними порушеннями [23]. В експериментальному дослідженні не було встановлено виникнення побічних явищ (ПЯ) в дослідних щурів у разі призначення біологічної добавки 5-МТГФ у щоденній (високій) дозі 17 мг протягом 12 тиж [24]. Під час вагітності не повідомлялося про розвиток ПЯ при застосуванні 5-МТГФ у дозі 1,13 мг [21], а також у разі призначення добавки в дозуванні 7,5 та 15 мг у пацієнтів із депресією [25]. Проте в окремих випадках у разі

прийому 5-МТГФ може спостерігатися розвиток шлунково-кишкових розладів, безсоння, дратівливості та втоми.

У світлі можливих ПЯ при надлишковому застосуванні ФК варто розглянути альтернативний варіант поповнення дефіциту ФК шляхом застосування 5-МТГФ (біологічної добавки **Фоленса** фармацевтичної компанії World Medicine в дозуванні 400 мкг). Перевагами призначення 5-МТГФ над ФК є те, що добавка не накопичується у вигляді неметаболізованої форми ФК у крові (може спричиняти розвиток ПЯ), при цьому її застосування супроводжується відсутністю ознак маскування дефіциту вітаміну В₁₂ поряд зі збереженням еквівалентної ефективності щодо запобігання розвитку ПДНТ плода та дещо

вищої – в жінок із поліморфізмом гена МТГФР порівняно з використанням ФК. Тому варто рекомендувати жінкам, які планують вагітність, і вагітним приймати біологічну добавку **Фоленса** по 1 таблетці

(400 мкг) під час або після їди 1 раз на добу (максимально до 2 таблеток на добу). Тривалість прийому визначається індивідуально залежно від наявності чинників ризику розвитку ПДНТ плода (рис.).

Отже, наявність у значної частки жінок України (50,9%) низькофункціональних поліморфізмів (С/Т + Т/Т) локусу С677>Т гена МТГФР [8] призводить до того, що ФК не метаболізується в активну форму та не засвоюється в організмі. Дослідження поліморфізму гена МТГФР не є поширеною практикою сьогодні в нашій країні, тому застосування біологічної добавки **Фоленса** буде ефективним методом забезпечення диференційованої профілактики ПВР плода в жінок репродуктивного віку, яку неможливо повноцінно забезпечити звичним застосуванням ФК.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ірина Пікалюк

(6S)-5-метилтетрагідрофолієва кислота*

ФОЛЕНСА

400 мкг

від
12
років

* у формі глюкозамінової солі (6S)-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти

активний
метаболіт
фолієвої
кислоти



1 таблетка на добу
під час або після прийому їжі

- Для жінок, що планують вагітність та вагітних
- Для запобігання дефіциту фолієвої кислоти
- Для профілактики ПВР плода у жінок репродуктивного віку^{1,2}

ФОЛЕНСА. Рекомендації щодо застосування: як додаткове джерело фолату з метою запобігання дефіциту фолієвої кислоти, пов'язаного з незбалансованим або недостатнім харчуванням; для жінок, які планують вагітність, з метою первинної профілактики дефектів нервової трубки у ембріона (в т.ч. при повоночному харчуванні). **Особливості щодо застосування:** при плануванні вагітності дієтичну добавку слід вводити до раціону харчування після припинення використання контрацептивів, та, бажано, не пізніше ніж за 4 тижні до початку вагітності. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Перед початком застосування та при одночасному застосуванні з будь-якими лікарськими засобами консультація лікаря обов'язкова. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до складових компонентів; мегалобластна анемія, викликана дефіцитом вітаміну В₁₂; мегалобластна анемія невідомого походження. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Виробник:** КЕНДІ ЛТД, Болгарія. **Заявник:** УОРЛД МЕДИЦИН ЕВРОПА ЕООД, Болгарія. **Науково-експертна оцінка ДП:** «Державний науково-дослідний центр з проблем гієни харчування МОЗ України» №19 від 30.03.2021 р. **Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препаратів. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.**

¹Anthony S Wierzbicki, Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. 2007 Jun;4(2):143-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17654449/> ²Xiaoxia Du et al. A prospective cohort study of MTHFR C677T gene polymorphism and its influence on the therapeutic effect of homocysteine in stroke patients with hyperhomocysteinemia, BMC Neurol. 2020 11 апреля; 20(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278343/>

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

Нефропротекція при діабетичній нефропатії в запитаннях і відповідях

Нещодавно відбувся черговий семінар із безперервного професійного розвитку «Академія сімейного лікаря», покликаний надати нову доказову інформацію щодо сучасного лікування різноманітних захворювань нирок. Завідувачка кафедри внутрішньої медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Лілія Петрівна Мартинюк розповіла про можливості додаткової нефропротекції у хворих на діабетичну нефропатію (ДН).



Л.П. Мартинюк

Цього разу зустріч в «Академії сімейного лікаря» присвячена виключно хронічній хворобі нирок (ХХН). Чому обрана саме така тема семінару?

– ХХН є глобальною проблемою охорони здоров'я світового масштабу, котру не можна ігнорувати. Під ХХН розуміють ураження нирок, яке персистує протягом ≥ 3 міс унаслідок дії різноманітних етіологічних чинників. Згідно із сучасними статистичними даними, 850 млн (9,3%) населення земної кулі страждає на ХХН, 39 млн мешканців США мають ознаки ХХН, у країнах ЄС цей діагноз підтверджено майже в 94 млн осіб. Протягом 1997-2017 рр. кількість хворих на ХХН у всьому світі зросла на 29,3%. Смертність від захворювання нирок також має глобальне значення: рівень летальності від ХХН збільшився та посідає в переліку найпоширеніших причин смерті вже не 18-те, а 12-те місце.

ХХН розглядають як збірне поняття, що об'єднує різноманітні нозології, перебіг яких може ускладнитися ураженням нирок. У яких хворих є ймовірним розвиток ХХН?

– У структурі ХХН провідна роль належить судинним нефропатіям, які виникають на тлі цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ), – саме вони домінують серед основних причин розвитку термінальної стадії ХХН, випереджаючи гломерулонефрит і кісти нирок. Чинниками ризику ХХН визнані ЦД, АГ, наявність

родичів із ХХН, кардіоваскулярні захворювання, а також вік, запальні хвороби нирок, нефролітіаз, гостра ниркова недостатність, обструкція сечових шляхів, хронічні інфекції, нефротоксини, куріння, ожиріння, дисліпідемія.

Згідно зі звітом Міжнародної федерації діабету (IDF, 2019), 1 з 11 дорослих віком 20-79 років страждає на ЦД, 1 із 2 дорослих має недиагностований ЦД, в 1 із 13 дорослих діагностують порушення толерантності до глюкози. Особливу увагу привертає той факт, що 1 із 5 пацієнтів із ЦД (136 млн) є особою похилого або старечого віку, а переважна більшість хворих на ЦД (3 пацієнти з 4) мешкає в країнах із низьким і середнім рівнями доходу. Вже зараз 10% глобальних витрат системи охорони здоров'я припадає на лікування ЦД, а в майбутньому очікується збільшення ЦД-асоційованого тягаря через зростання кількості хворих: у 2030 р. популяція осіб із ЦД збільшиться на 48,8% порівняно з 2007 р. і становитиме 592 млн. Констатують значну питому вагу ЦД у структурі термінальної стадії ХХН: серед хворих, що розпочинають діалізну терапію, 35% страждають на ЦД, а також 40% осіб, які очікують на трансплантацію нирки, та 25%, що вже отримали донорську нирку.

На підставі яких лабораторних даних можна діагностувати перші ознаки ХХН? Який лабораторний маркер є найкращим для прогнозування перебігу ХХН?

– Ймовірними маркерами ХХН є поява протеїнуриї/альбумінуриї, яка триває не менш ніж 3 міс,

а також зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) <60 мл/хв/1,73 м², що зберігається протягом ≥ 3 міс, незалежно від наявності інших ознак пошкодження нирок. У діагностичному плані приділяють багато уваги співвідношенню альбумін/креатинін (САК).

Слід підкреслити, що мікроальбумінурію вважають предиктором появи клінічних наслідків ЦД, як-от ураження нирок, серцево-судинні (СС) захворювання. Доведено, що альбумінурія є прямим предиктором смертності від СС-патології та серцевої недостатності: в популяції осіб з альбумінурією рівень смертності зростає на 100-150% переважно через СС-летальність. Зростання САК асоційовано з драматичним зростанням кількості СС-подій: у разі прогресування патологічного процесу й переходу нормаальбумінуриї в мікроальбумінурію кількість усіх СС-смертей зростає втричі, при трансформації мікроальбумінуриї в макроальбумінурію ризик летального випадку від СС-події збільшується вчетверо.

В осіб з альбумінурією потрібно вжити заходів щодо «зупинки часу», адже саме час, який неухильно збігає, пов'язаний зі втратою ниркової функції: при ХХН з альбумінурією середня втрата рШКФ становить 6 мл/хв/1,73 м² на рік, тоді як фізіологічне середньорічне вік-асоційоване зниження рШКФ не перевищує 1,0-1,2 мл/хв/1,73 м². Окрім того, зниження рШКФ пов'язано з ймовірним збільшенням рівня кардіоваскулярної смертності: на II стадії ХХН ризик СС-смертності зростає в 1,5 раза, на III стадії – в 4,3 раза, на IIIb стадії – в 5,2 раза, на IV стадії – в 14 разів.

Які сучасні можливості фармацевтичної нефропротекції, що здатна ефективно запобігти розвитку ХХН?

– Блокування ренін-альдостерон-ангіотензійної системи (РААС) є одним із важливих шляхів уповільнення прогресування ХХН. Основною нефропротекцією є ліквідація внутрішньоклубочкової гіпертензії, що можливо досягти завдяки протидії констрикції виносної артерії на тлі блокування рецепторів ангіотензину II (БРА), катехоламінів, тромбоксану А₂, ендотеліну-1. Потрібно намагатися запобігти склерозування клубочків через здатність гломерулосклерозу зумовлювати розвиток ХХН.

Сучасна фармацевтична нефропротекція спрямована на інгібування РААС за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), БРА. Застосування цих препаратів сприяє зниженню відносного ризику (ВР) смерті та ймовірного початку діалізу на 16%; цей факт став підґрунтям для запровадження ІАПФ, БРА до першої лінії терапії хворих на ДН. Незважаючи на такі вражаючі результати, залишковий ризик прогресування ХХН у разі монотерапії інгібіторами РААС є досить високим і становить 43,6%. Тому пошук ефективних фармакологічних нефропротекторних засобів тривав, і нещодавно ми стали свідками революційного моменту – запровадження в схеми лікування хворих на ХХН інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКГ-2). Доведено, що ІНЗКГ-2 знижують смертність від будь-яких причин у пацієнтів із ХХН на 48% без ЦД в анамнезі (ВР 0,52; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,29-0,93), а у хворих на ЦД 2 типу – на 26% (ВР 0,74; 95% ДІ 0,56-0,98). Завдяки таким результатам KDIGO (Ініціатива з покращення глобальних наслідків захворювань нирок) у 2022 р. змінила підходи до лікування ХХН на тлі ЦД 2 типу, сформулювавши такі положення: 1) ІАПФ або БРА мають бути призначені пацієнтам із ЦД, АГ й альбумінурією, а також хворим на ЦД з альбумінурією та нормальним артеріальним тиском; дозу цих препаратів потрібно титрувати до максимумально переносимої (рівень 1В); 2) ІНЗКГ-2 потрібно призначати пацієнтам із ЦД 2 типу та ХХН (рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м²; рівень доказів 1А). Експерти KDIGO (2022) передбачають

комбінацію ІНЗКГ-2 з іншими цукрознижувальними препаратами в разі недостатнього контролю над глікемією й допускають їх призначення при добре контрольованій глікемії.

Які існують додаткові способи нефропротекції для хворих на ДН?

– Серед допоміжних способів нефропротекції слід окремо виділити фітосаоби, наприклад Канефрон® Н. Цей рослинний препарат ефективно доповнює терапію хворих на ДН. Він зберігає функціональну активність нирок завдяки антиоксидантному та нефропротекторному ефектам, зниженню рівня альбумінуриї. Канефрон® Н сприяє зменшенню перенасиченості сечі солями оксалатів і сечової кислоти, нормалізує фізико-хімічні властивості сечі та підтримує її рН у діапазоні 6,2-6,8, а також нормалізує секрецію іонів магнію. Канефрон® Н визнаний ефективним засобом для лікування інфекцій сечових шляхів завдяки протизапальній, спазмолітичній, діуретичній діям і здатності потенціювати протимікробну дію антибіотиків. Він зареєстрований як лікарський засіб і має сертифікат GMP, а також повне наукове дослідження, яке відповідає концепції фітонінгунгу щодо якості сировини та стандартизації активних речовин спеціального екстракту ВНО. Зарубіжні та вітчизняні публікації наукових досліджень доводять його клінічну ефективність і антипротеїнуричні властивості. Мембраностабілізуюча активність препарату Канефрон® Н забезпечується здатністю флавоноїдів та розмаринової кислоти запобігати деградації структур нефрону, флавоноїди знижують патологічну проникність базальної мембрани, а нормалізація внутрішньоклубочкового тиску досягається завдяки усуненню спазму виносної артерії. Пригнічення факторів запалення розмариновою кислотою сприяє гальмуванню склеротичних процесів у паренхімі нирок.

Чи маєте ви власний досвід застосування препарату Канефрон® Н у разі ЦД?

– Ми провели клінічне дослідження впливу лікарського засобу Канефрон® Н на мікроальбумінурію у хворих на ЦД 2 типу, результати якого опубліковано в електронній базі Scopus. Припускалося, що Канефрон® Н у комбінації з ІАПФ здатен знижувати мікроальбумінурію у хворих на ЦД 2 типу більшою мірою, ніж стандартне лікування ІАПФ. У дослідженні взяли участь хворі на ЦД 2 типу з явищами мікроальбумінуриї (n=70), яких рандомізували для прийому лікарського засобу Канефрон® Н та ІАПФ (n=35) або монотерапії ІАПФ (n=35) протягом 6 міс. У ході дослідження застосовували різні форми препарату Канефрон® Н (таблетки, краплі для перорального прийому), а також оцінювали динаміку мікроальбумінуриї, системного запалення, процесів ліпопероксидації й антиоксидантного захисту. Як вторинні кінцеві точки аналізували рШКФ, частоту рецидивів інфекцій сечових шляхів. Після завершення курсу лікування в групі препарату Канефрон® Н зафіксовано вірогідне зменшення рівня мікроальбумінуриї на 75,2%, тоді як у контрольній групі цей показник становив 49,4%. Показник функціонального стану нирок (САК) в основній і контрольних групах покращився на 46,5 та 29,9% відповідно. Прийом препарату Канефрон® Н асоціювався з нормалізацією антиоксидантного статусу: зменшенням впливу факторів оксидативного стресу (малонового діальдегіду, каталази), скороченням кількості рецидивів інфекцій сечових шляхів після закінчення терапії. Отже, комбінована терапія ІАПФ + Канефрон® Н може ефективніше знижувати альбумінурію, активність перекисного окислення ліпідів, сприяти нормалізації системи антиоксидантного захисту та запобігати рецидивуванню інфекцій сечових шляхів у хворих на ЦД 2 типу порівняно з монотерапією ІАПФ.

Підготувала Тетяна Можина



«...Наше бачення полягає в тому, щоб з кожним днем робити медицину все більш рослинною. Ми поєднуємо сучасні фармацевтичні розробки із природним потенціалом рослин. Таким чином, ми вже понад 85 років виробляємо якісні препарати з гарним профілем переносимості...»

Голова правління компанії Біонорика професор Міхаель Попп

Канефрон® Н – переможець в номінації «Безрецептурні препарати для лікування нирок та сечовивідних шляхів»



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2021**



Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для фахівців у галузі охорони здоров'я.
Канефрон® Н таблетки в/о: Р.П. №UA/4708/02/01 від 20.10.2021.
Канефрон® Н краплі оральні: Р.П. №UA/4708/01/01 від 20.10.2021.



P. Chauveau, M. Aparicio, V. Bellizzi та ін.

Значення середземноморської дієти для пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) мають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), які є найпоширенішою причиною смерті серед цієї когорти пацієнтів. Стандартна терапія ХХН передбачає використання дієти з контролем енергетичної цінності продуктів, кількості білка та обмеження окремих мікроелементів. У раціоні хворих на ХХН перевага віддається рослинній їжі, при цьому обмежується вживання м'яса, солі та цукру. У цьому огляді розглянуто основні компоненти класичної середземноморської дієти та оцінено можливість її використання як складової лікування пацієнтів із ХХН.

Усі сучасні дієти націлені не на оцінку окремих нутрієнтів у раціоні, а на використання комплексних схем харчування, які простіше застосувати в рутинній клінічній практиці. Згідно з результатами наявних досліджень дотримання середземноморської дієти (СД) пов'язане зі зменшенням поширеності серцево-судинних захворювань (ССЗ) та має позитивний вплив при цукровому діабеті (ЦД), ожирінні, порушенні когнітивних функцій. Багата на фрукти й овочі СД рекомендована для первинної та вторинної профілактики багатьох захворювань. Уповільнення прогресування ХХН і покращення виживання хворих, які дотримуються СД, вчені пояснюють сприятливим впливом цієї дієти на функціонування ендотелію, перебіг запалення, ліпідний профіль крові та артеріальний тиск (АТ).

Кардіопротекторна модель СД Особливості

Традиційна СД має такі характеристики:

- Уживання великої кількості фруктів, овочів, хліба, цільнозернових злаків, картоплі, бобів, горіхів та насіння.
- Для приготування страв використовується оливкова олія першого (холодного) віджиму як джерело мононенасичених жирних кислот (МНЖК).
- Молочні продукти, риба та м'ясо птиці вживаються в невеликій кількості.
- Яйця можна вживати в кількості не більш ніж 4 шт. на тиждень.
- Уживання солодощів украй обмежене.
- Червоне м'ясо додають у раціон тільки в особливих випадках.
- Вино (найкраще – червоне сухе) споживається під час їжі в помірній кількості.

Незважаючи на певні постійні компоненти СД, частота вживання деяких продуктів та їх кількість залишаються дискусійними питаннями. Ми визнаємо, що «традиційні» складові СД не завжди узгоджуються з тенденціями, наявними сьогодні в країнах Середземноморського регіону. Тут, як і в більшості інших країн, дуже великої популярності набула так звана швидка їжа, тобто ультраоброблена (ultra-processed foods).

Певні переваги СД

Вперше про корисні ефекти СД було повідомлено ще на початку 1950-х років. Згідно з результатами «Дослідження семи країн» (Seven Countries Study) у країнах Середземномор'я смертність внаслідок гострих коронарних подій була у 2-3 рази нижчою, ніж у країнах Північної Європи та США. З того часу численні спостереження, опитування, метааналізи та рандомізовані контрольовані дослідження підтвердили зворотну кореляцію між дотриманням СД і ризиком виникнення ССЗ. Крім цього дотримання вказаної дієти сприяє профілактиці ожиріння та ЦД 2 типу.

Результати обсерваційних і рандомізованих клінічних досліджень

У багатьох наукових експериментах вивчалися потенційні переваги СД. Ступінь дотримання дієти вимірювався в балах, цей показник був специфічним для кожної популяції. Тобто жителі Скандинавських країн, які споживають більше оливкової олії, можуть вважатися більш прихильними до СД порівняно з тими, хто в цьому регіоні вживає її менше. При цьому абсолютна кількість оливкової олії (г/день), яка вживається в Скандинавії, може бути набагато нижчою за таку в Італії чи Іспанії. Дослідження, які визначали ступінь дотримання СД за вищевказаною методикою, підтвердили позитивний вплив цієї дієти на здоров'я населення. Це підтвердив і нещодавно проведений метааналіз показників більш як 2 млн здорових осіб, які протягом 20 років дотримувалися СД. Було встановлено безумовний зв'язок між рівнем дотримання СД і зменшенням рівня когнітивних розладів, загальної смертності, у тому числі від ССЗ. Дотримання СД може сприяти подовженню життя до двох років.

У двох великих дослідженнях були продемонстровані переваги СД у якості первинної та вторинної профілактики ССЗ. У рандомізованому дослідженні The Lyon and Heart Study вивчалася роль СД у запобіганні рецидиву інфаркту міокарда (ІМ). У випробуванні взяли участь 423 особи після ІМ, які дотримувалися призначеної їм схеми харчування. За 4 роки спостереження частота рецидиву ІМ у групі, яка дотримувалася принципів СД, була нижчою за таку в контрольній групі. У рандомізованому мультицентровому дослідженні The Prevencion con Dieta Mediterranea (PREDIMED) за участю 7500 осіб вивчали первинну профілактику ССЗ у групі високого ризику. За 4,8 року спостереження в групі, де харчувалися за принципами СД (оливкова олія першого віджиму або суміш горіхів щоденно), ризик ССЗ був нижчий на 30%, ніж у контрольній групі. Був виявлений позитивний кардіоваскулярний ефект, який пояснювався зниженням АТ і маси тіла, зменшенням маркерів запалення та оксидативного стресу, покращенням ліпідного профілю. У досліджуваній групі зменшилася частота виявлення потовщення комплексу інтима-медіа сонних артерій. Усі ці факти можна вважати вагомим аргументом для того, щоби рекомендувати СД як початкову сходинок первинної профілактики ССЗ.

Аргументи щодо призначення СД пацієнтам із ХХН

Треба обов'язково звернути увагу на те, що сприятлива дія СД зумовлена не окремими її компонентами, а лише комплексним, збалансованим раціоном. Харчування посідає далеко не останнє місце в соціально-культурних традиціях країн Середземноморського регіону, а такі притаманні місцевим жителям корисні звички, як фізична активність і довге перебування на свіжому повітрі, посилюють позитивний вплив СД на здоров'я.

СД забезпечує надходження оптимальної кількості білків і вуглеводів

Дотримання СД забезпечує майже таку кількість білка в раціоні, яка рекомендована пацієнтам із ХХН (приблизно 0,8 г/кг/добу). При цьому основними джерелами білка є риба, біле м'ясо, бобові культури. Червоне м'ясо та перероблена м'ясна продукція споживаються рідко, це може сприяти меншому надходженню натрію, фосфатів та калію до організму. Такі харчові звички пов'язані зі зменшенням кардіоваскулярного ризику та частоти онкологічних захворювань у популяції, нижчою ймовірністю розвитку ХХН та останньої стадії ниркової недостатності в осіб із нормальним функціонуванням нирок. Два нові короткотривалі рандомізовані контрольовані дослідження в пацієнтів із ХХН 3-5 стадій показали, що прихильність до рослинної дієти була ефективною в підтриманні цільових значень фосфатів у сироватці крові та зменненні рівня фактору ризику фібробластів 23 (Fgf23).

У класичній СД 50% жирів – це насамперед МНЖК, 25% – поліненасичені ЖК (ПНЖК) та 25% – насичені ЖК (НЖК). Олеїнова кислота є основним представником МНЖК. Тому оливкова олія першого віджиму, яка містить олеїнову кислоту, поліфеноли та вітамін Е, має протизапальні, антиоксидантні властивості, захищає судини від утворення тромбів. Збільшення споживання оливкової олії асоційовано зі зменшенням ризику всіх причин смертності, у тому числі внаслідок ССЗ, як у загальній популяції, так і у хворих на ХХН.

Такі позитивні ефекти не завжди спостерігалися в інших дослідженнях, де МНЖК були не лише рослинного, а й тваринного походження. Крім цього СД багата на омега-3 ПНЖК, відомі своїми гіпотригліцеридемічним, протизапальним та антитромбоцитарним ефектами.

Варто зазначити, що в країнах басейну Середземномор'я через обмежене вживання молочних продуктів, червоного м'яса та м'ясних продуктів частка НЖК у раціоні є низькою (не більш як 7-8%). Це важливо, адже саме НЖК у складі прозапальних харчових продуктів сприяють розвитку

атеросклерозу та асоціюються з підвищенням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності та зростанням систолічного АТ.

СД забезпечує низький глікемічний індекс і низьке глікемічне навантаження

Кількість вуглеводів у сучасних дієтах становить понад 50% загальної енергетичної цінності раціону. У СД вуглеводів менше, а головне, що вони надходять із фруктами, овочами, цільнозерновими продуктами та горіхами. Це зумовлює низький глікемічний індекс та зменшення рівня постпрандіальної глюкози крові та інсулінової відповіді. Епідеміологічні дослідження показали, що вживання продуктів, вироблених із цільнозернових злаків, наприклад хліба й макаронних виробів, пов'язано зі зменшенням ризику розвитку ЦД 2 типу та ССЗ. До того ж зменшення вживання вуглеводів сприятливо впливає на ліпідний профіль сироватки крові. Низький глікемічний індекс у разі дотримання СД може бути важливим для хворих, що знаходяться на гемодіалізі. Є дослідження, в якому показаний зв'язок між глікемічним навантаженням глюкозою та маркерами оксидативного стресу і запаленням у пацієнтів на гемодіалізі.

СД передбачає вживання помірної кількості вина

Регулярне, але помірне вживання вина під час їжі (1-2 склянки на добу) рекомендовано при дотриманні СД. Епідеміологічні дослідження виявили, що особи, які щоденно вживають помірну кількість натурального виноградного вина, мають менший ризик смертності, зокрема від ССЗ. Вважається, що позитивний ефект червоного вина пов'язаний із наявністю в ньому поліфенолів. Основним представником цієї групи речовин є ресвератрол, велика кількість якого міститься в різних рослинах, у тому числі в червоному винограді та продуктах його переробки. Поліфеноли характеризуються вираженою протизапальною та антиоксидантною дією внаслідок посилення експресії генів антиоксидантних ферментів. Біле вино, незважаючи на відсутність поліфенолів, містить прості феноли, такі як тирозол та гідрокситирозол, які мають аналогічні властивості. Помірне вживання вина може бути корисним і для хворих на ХХН.

Було проведено проспективне рандомізоване дослідження за участю 10 здорових добровольців і 10 пацієнтів із ХХН 3-4 стадій. Досліджувана група протягом 2-3 тиж щодня вживала 2-3 склянки білого вина й оливкову олію першого віджиму. Це сприяло значному зменшенню маркерів хронічного запалення в плазмі крові. Цікаво, що в пацієнтів, які вживали лише оливкову олію, не було зафіксовано жодних позитивних змін.

Якою має бути СД для пацієнтів із ХХН?

Дієта середземноморського типу для хворих на ХХН має бути реалістичною, задовольняти індивідуальні потреби пацієнтів, у тому числі забезпечувати обмеження калію, фосфору чи білка в разі потреби. Між пацієнтом і лікарем, а за можливості – і дієтологом, який спеціалізується на харчуванні пацієнтів із хворобами нирок, має бути встановлений тісний контакт. Для безпеки змін у раціоні пацієнтів слід детально контролювати їхні симптоми та зміни в лабораторних показниках.

Результати дослідження PREDIMED демонструють: потрібна комбінація індивідуальної та групової підтримки пацієнтів. Необхідно надавати загальні поради, мотиваційні повідомлення для збільшення прихильності до дієти.

Накопичено багато фактів щодо ролі СД у профілактиці та перебігу певних хронічних хвороб, передусім ССЗ. Певні дослідження показують сприятливий вплив СД на функції нирок. Разом із тим є ризик розвитку гіперкаліємії через підвищене споживання овочів і фруктів, тому наявна дієтична схема має бути адаптована відповідно до особливостей харчування хворих на ХХН. Для того щоби середземноморський тип харчування приносив якомога більше користі, його треба зробити однією зі складових здорового способу життя разом із фізичною активністю та іншими корисними звичками.

Стаття друкється в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Philippe Chauveau, Michel Aparicio, Vincenzo Bellizzi. Mediterranean diet as the diet of choice for patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* (2018) 33: 725-735.

О.Д. Нікітін, д.м.н., професор, В.С. Грицай, к.м.н., П.О. Самчук, к.м.н., М.О. Ясинецький, Г.Д. Рєзніков, С.С. Распутняк,
кафедра урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Комбінована неантибактеріальна терапія пацієнтів із гострим неускладненим циститом: вігхід від стереотипів



О.Д. Нікітін

Інфекції сечових шляхів значно поширені в усьому світі. На бактеріальне ураження сечового тракту щороку страждають ≈150 млн людей [1]. Найчастішим проявом інфекції нижніх сечових шляхів (ІНСШ) є цистит. Результати дослідження СОНАР свідчать про те, що у віці до 18-20 років щонайменше 1 епізод гострого циститу розвивається у 20% дівчат [3]. На жаль, у 25-40% жінок після епізоду гострого циститу протягом року розвивається рецидив, а в половині з них мають місце понад 3 рецидиви на рік [4, 7]. Сучасні стандарти лікування ІНСШ найчастіше містять антибактеріальні препарати (≈25% від усіх протимікробних призначень за різними нозологіями). Це спричиняє зростання резистентності бактерій; ситуацію ускладнює часто нераціональне використання антибактеріальних препаратів. Окрім того, в умовах пандемії COVID-19 спостерігається лавиноподібне зростання застосування антибактеріальних засобів, унаслідок чого варто очікувати значного збільшення бактеріальної стійкості. Саме тому пріоритетне завдання – пошук альтернативних методів профілактики та лікування ІНСШ.

Діагноз гострого циститу встановлюється на підставі скарг пацієнтки. Для його уточнення проводиться загальний аналіз сечі, в ідеалі – аналіз сечі тест-смужками. Призначення лікування гострого циститу також можливе лише на підставі скарг пацієнтки (емпірична терапія) без отримання результатів аналізу сечі. Взяття сечі на посів (бактеріологічне дослідження) не є обов'язковим у пацієнток за неускладненого циститу. Посів сечі необхідний тільки в низці випадків, як-от вагітність, підозра на гострий пієлонефрит, затяжний перебіг циститу (>2 тиж), атипичний перебіг захворювання. За наявності в посіві сечі бактерій (>10³) можна мікробіологічно підтвердити діагноз гострого циститу. Доведено, що в 90% жінок після початку антибактеріальної терапії симптоми гострого циститу спостерігаються протягом 72 год. Препаратами першої лінії при гострому циститі є такі, що створюють високу концентрацію активної речовини в сечі та низьку – в крові, тобто ті, котрі діють переважно в сечових шляхах.

У сучасних посібниках можна знайти обмежені дані щодо використання неантибактеріальних методів лікування. Водночас на сьогодні накопичено значний досвід їхнього застосування. Основне завдання лікаря, який має справу з рецидивною ІНСШ, – максимально збільшити безрецидивний період. Досягнути цього можна впливом на ключові етапи патогенезу, як-от створення перешкоди для проникнення уропатогенів, порушення їхньої адгезії та розмноження, стимуляція імунної відповіді макроорганізму. Якщо пацієнтка з будь-яких причин демонструє небажання застосувати антибіотики, допускається призначення протизапальних препаратів й анальгетиків для зменшення вираженості дизурії та дискомфорту в нижніх відділах живота [12].

Запалення сечового міхура, що з'являється внаслідок впливу бактерій, зумовлює проліферацію лімфоїдної тканини та інфільтрацію В-клітинами підслизової оболонки сечового міхура. Було виявлено, що в жінок із рецидивними

ІНСШ підвищуються рівні сироваткових цитокінів і факторів росту, що беруть участь у розвитку моноцитів та макрофагів. Окрім того, в першу добу після інфікування *E. coli* підвищується експресія мРНК циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) до 50 разів [9, 11]. У подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 494 жінок із гострою неускладненою ІНСШ порівняли використання нестероїдного протизапального препарату (НПЗП) ібупрофен з антибактеріальним засобом широкого спектра дії фосфоміцином. До 28-го дня випробування потреба в антибактеріальній терапії була значно нижчою в групі ібупрофену (35 проти 100%; $p < 0,0001$). Окрім того, в 67% пацієнток тієї самої групи за весь період спостереження не відзначався рецидив ІНСШ [13]. Однак у разі лікування НПЗП збільшується ризик тяжкої запальної відповіді та ускладнень інфекції. Цікаво відзначити, що інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб знижує множинну лікарську стійкість та підвищує чутливість бактерій до звичайних антибіотиків (ампіцилін, канаміцин, хлорамфенікол, ципрофлоксацин) [6]. З урахуванням цього факту НПЗП може застосовуватися при ускладнених ІНСШ, спричинених полірезистентними мікроорганізмами.

НПЗП – велика група різних за хімічною структурою препаратів, об'єднаних загальним механізмом фармакологічної дії: блокадою ферменту ЦОГ-2, зниженням синтезу простагландинів (ПГ) у вогнищі запалення або ушкодження тканини та здатністю чинити знеболювальну, протизапальну, жарознижувальну дію. НПЗП – один з основних інструментів терапії гострого та хронічного болю за широкого кола захворювань і патологічних станів. Використання НПЗП є невід'ємною частиною роботи терапевтів, ревматологів, неврологів, анестезіологів, хірургів, травматологів, гінекологів і представників інших медичних спеціальностей [2, 8].

НПЗП розподіляються на селективні (сНПЗП) і неселективні (нсНПЗП). Останні в терапевтичних дозах блокують не лише ЦОГ-2, а й ЦОГ-1, що відіграє

важливу роль у підтриманні низки провідних функцій організму людини, зокрема стійкості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) до ушкоджувальної дії зовнішніх агресивних чинників. Ця особливість визначає істотну відмінність між сНПЗП і нсНПЗП за ступенем негативного впливу на ШКТ.

Використання НПЗП при різних захворюваннях і патологічних станах може мати свої особливості. Це стосується тривалості застосування, доцільності комбінацій з іншими препаратами, оцінки ефективності лікування тощо. Однак підходи до призначення НПЗП (насамперед щодо раціонального вибору препарату з урахуванням необхідності профілактики можливих ускладнень) мають загальний характер і повинні відповідати основним положенням, наведеним у чинних рекомендаціях [4, 5].

Існує певний стереотип: парентеральне введення НПЗП має значні переваги порівняно з пероральним прийомом як за швидкістю настання ефекту, так і за вираженістю знеболення. Однак це уявлення спростовується багатьма клінічними дослідженнями, які доводять, що суттєвої різниці між різними формами НПЗП не виявлено.

Саме тому нашу увагу привернув вітчизняний препарат групи НПЗП Ремесулід® Рапід у вигляді саше, який містить 100 мг німесулід у перерахуванні на 100% суху речовину. Причина – зручність застосування в амбулаторних умовах.

Німесулід належить до групи НПЗП з анальгетичними та жарознижувальними властивостями; діє як інгібітор ферменту ЦОГ, яка бере участь у синтезі ПГ. Німесулід добре всмоктується при пероральному застосуванні. Після прийому разової дози 100 мг німесулід у максимальна концентрація в плазмі крові (3-4 мг/л) досягається в дорослих за 2-3 год. АUC дорівнює 20-35 мг/л/год. Не було встановлено жодної статистично достовірної різниці між цими показниками й аналогічними в разі застосування дози 100 мг німесулід у 2 р/добу протягом 7 днів. Зв'язування з білками плазми крові становить 97,5%.

Німесулід значною мірою метаболізується в печінці різними шляхами, включаючи ізофермент 2C9 системи цитохрому P450 (CYP), тому існує імовірність його взаємодії з одночасно застосованими препаратами, які також метаболізуються за допомогою CYP2C9. Основним метаболітом є парагідрокси-похідне, що також має фармакологічну активність. Час до появи цього метаболіту в крові є коротким (≈0,8 год), однак швидкість його утворення невелика та значно нижча за швидкість абсорбції німесулід. Гідроксинімесулід майже повністю кон'югований та є єдиним метаболітом, що може бути виявлений у плазмі крові. Період його напіввиведення ($T_{1/2}$) становить 3,2-6 год.

Німесулід виводиться переважно із сечею (≈50% прийнятої дози). Лише 1-3% виводяться в незміненому стані. Гідроксинімесулід (основний метаболіт) може бути виявлений тільки у вигляді глюкуроніду; ≈29% застосованої дози після біотрансформації виводяться з калом.

Кінетичний профіль німесулід у пацієнтів літнього віку не змінювався за прийому разової або повторної дози.

При прийомі німесулід хворими з нирковою недостатністю легкого чи середнього ступеня (кліренс креатиніну – 30-80 мл/хв) і здоровими добровольцями в дослідженнях максимальна концентрація німесулід та його основного метаболіту в плазмі крові в осіб із порушеннями функції нирок не перевищувала таку в здорових добровольців. Значення AUC і $T_{1/2}$ beta (період напіввиведення, β-фаза) були на 50% вищими, але залишалися в межах кінетичних значень, що спостерігалися при застосуванні німесулід у здорових добровольців. Повторний прийом лікарського засобу не спричиняв його накопичення в організмі.

Крім НПЗП, пацієнтки приймали препарат рослинного походження Уронєфрон®. Чому саме таким фітопрепаратом ми вирішили доповнити курс лікування хворих?

Одне із завдань фітотерапії полягає у поліпшенні механізму самоочищення сечових шляхів через стимуляцію

діурезу. Сам акт сечовипускання є природним механізмом захисту від інвазії збудників сечової інфекції, тому збільшення діурезу – обов'язковий захід для її успішного лікування. Рослинні діуретики більше впливають на водний діурез (акварез), ніж на діурез як такий, за рахунок збільшення ниркового кровотоку чи участі в осмотичних процесах. Дієвими речовинами, відповідальними за акваретичний ефект рослинних препаратів, зазвичай є ефірні олії, флавоноїди, сапоніни, похідні ксантину та глікозиди [10].

Хоча для лікування інфекцій сечових шляхів в арсеналі уролога наявні високоефективні медикаменти (антибіотики, уроантисептики), існує потреба у рослинних лікарських препаратах зі значною ефективністю. Фітопрепарати демонструють особливу цінність насамперед при лікуванні хронічних захворювань, коли необхідна тривала терапія. Не в останню чергу це пов'язано також із тим, що багато хворих бажають отримувати м'яке та природне лікування.

Одним із сучасних ефективних рослинних засобів для лікування інфекцій сечових шляхів є Уронефрон® – комбінований препарат вітчизняного виробництва, який має протизапальну, сечогінну, спазмолітичну, антимікробну дію. Сечогінна дія зумовлена похідними флавону, інозитом, сапонінами та силікатами. Препарат запобігає кристалізації мінеральних компонентів у сечовивідних шляхах, сприятливо впливає на збереження рівноваги між колоїдами та кристалоїдами сечі. Сапоніни зменшують поверхневий натяг, утворюють захисні колоїди й емульгують патогенні компоненти сечі, запобігають утворенню піску та каменів у нирках.

Лущиння цибулі ріпчастої містить ефірну олію (до 0,15%), вітамін С, рибофлавін, тіамін, каротиноїди, фітинову, лимонну та яблучну кислоти, цукор (глюкозу, фруктозу, сахарозу), флавоноїди, сполуки калію, заліза, марганцю, цинку і кобальту; має протизапальну дію. В кореневищі пирію повзучого наявні полісахариди, цукор, спирти, глікозиди, вітаміни, ефірні та жирні олії, органічні кислоти. Основна дія – діуретична, регулювання обміну речовин. Листя берези збагачене ефірними оліями, сапонінами, дубильними речовинами, смолами, аскорбіновою та нікотиновою кислотами. Дія – діуретична, жовчогінна, спазмолітична, протизапальна. В насінні пажитника є тригонелін, нікотинова кислота, рутин, стероїдні сапоніни та фітостерини, флавоноїди, ефірні олії. Переважна дія – протизапальна, загальнозміцнювальна, ранозагоювальна. Корінь петрушки кучерявої містить апон, міристицин, флавоноїди. Головна дія – діуретична, протизапальна, літотична. В траві золотушника звичайного наявні флавоноїди: кемпферол, кверцетин, а також їхні глікозиди – астрагалін, рутин. Дія – діуретична, антибактеріальна, протизапальна. Хвощ польовий має флавоноїди: похідні апігеніну, лютеоліну, кемпферолу, кверцетину, також містить фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини, сапоніни. Переважна дія – діуретична, протизапальна, літотична, дезінтоксикаційна. В траві горця птишиного – флавоноїди, фенолокислоти, каротин, аскорбінова

кислота, дубильні речовини. Дія – діуретична, кровозупинна. Любисток лікарський – надземна маса та корені любистку містять ефірну олію (у свіжих коренях – 0,1-0,2%, в сухих – 0,6-1,0%), органічні кислоти, мінеральні речовини, смоли, крохмаль. До складу ефірної олії входять терпінеол, цинеол, оцтова, ізовалеріанова та бензойна кислоти. Основна дія – сечогінна, протизапальна.

Компоненти, що входять до складу Уронефрону, чинять комплексну активність, яка виявляється в протизапальній дії та усуненні спазму сечовивідних шляхів; мають сечогінний, вазодилатативний та антимікробний ефекти.

Отже, стає зрозумілим інтерес до препарату Уронефрон® з точки зору його застосування в жінок із гострим циститом. Використання Уронефрону в таких пацієнток є цілком виправданим, що обумовлено механізмом його дії та безпечністю.

Чи є сенс в одночасному використанні НПЗП і препарату рослинного походження в хворих із гострим неускладненим циститом? Не секрет, що переважна більшість жінок за появи ознак циститу віддає перевагу саме препаратам неантибактеріальної дії.

Отже, мета нашого дослідження – використання комбінації НПЗП Ремесулід® Рапід і препарату рослинного походження

Уронефрон® у 30 пацієнток із гострим неускладненим циститом.

➔ **Критерії залучення до випробування:**

- ✓ підтверджений діагноз гострого неускладненого циститу;
- ✓ відсутність протипоказань до призначення НПЗП.

Оцінка ефективності лікування проводилася через 10 днів після його початку.

Вираженість побічних ефектів методів знеболення та медикаментів оцінювалася в балах за такою шкалою:

Продовження на стор. 32.

УРОНЕФРОН

Для лікування циститу¹



1 табл. 3 р/д¹

- ✓ Протизапальна дія¹
- ✓ Спазмолітична дія¹
- ✓ Антимікробна дія¹
- ✓ Сечогінна дія¹

Показаний для лікування у комплексній терапії інфекційних і запальних захворювань сечовидільної системи¹

1 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Уронефрон таблетки. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/14570/01/01, наказ МОЗ України від «11» серпня 2020 р. № 1843. Зміни внесено Наказом МОЗ України 02.06.2021 № 1081. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/е-mail: info@farmak.ua/web-call: www.farmak.ua/ukr/ПРОМО/12/2022/УРО/ДМ/001

ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ УРГЕНТНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ³

Ремесулід® Рапід

Nimesulide

Rapid значить швидко*

ГРАНУЛЬОВАНИЙ ПОРОШОК ВІД БОЛЮ

- Селективний інгібітор, пригнічує активність ЦОГ-2¹
- Попереджає пошкодження хрящової тканини шляхом інгібування синтезу металопротеїназ¹
- Пригнічує гіперпродукцію протизапальних цитокінів (інтерлейкін-6, ФНП-а)¹
- Нема кумулятивного ефекту, не накопичується в організмі при повторному прийомі²



1. Катериенчук І.Л., Яркола Т.І. Гострий і хронічний суглобовий біль: оптимізація терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці. Практикуючий лікар. - 2014. - № 1. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ремесулід Рапід З. О.Д. Нікілі, д.м.н., професор, Ефективне купування рецидивуючої ниркової коліки при консервативному лікуванні уропатією в амбулаторних умовах. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 16 (509), 2021 р. * - uk.englishlib.org/dictionary/en-uk/rapid.html
Реклама лікарського засобу. Інформація призначена виключно для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики Р.П. № UA/17626/01/01 Наказ МОЗ № 673 від 22.04.2022. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/е-mail: info@farmak.ua/web-call: www.farmak.ua/ukr/ПРОМО/12/2022/РЕМ_Р/ДМ/001

Комбінована неантибактеріальна терапія пацієнтів із гострим неускладненим циститом:

відхід від стереотипів

Продовження. Початок на стор. 30.

0 – немає побічних ефектів, 1 – побічні ефекти виражені слабо, 2 – виражені помірно, 3 – виражені сильно (загострення виразкової хвороби, шлунково-кишкова кровотеча, гастралгія, підвищення артеріального тиску, ішемічний інсульт, нудота чи блювання, алергічна реакція).

Матеріали та методи

30 хворим основної групи (ОГ) призначили Уронефрон® по 1 таблетці 3 р/день протягом 10 днів і Ремесулід® Рапід по 1 саше 2 р/день упродовж 3 днів. 30 пацієнток групи порівняння (ГП) отримували антибактеріальну терапію у вигляді одноразового прийому 3 г фосфоміцину трометамолу *per os*. Оцінка ефективності лікування та побічних дій проводилася після його завершення в ОГ.

Середній вік хворих ОГ варіював від 19 до 47 років (в середньому – 33,2±7), ГП – від 18 до 45 років (в середньому – 31,9±8).

Результати дослідження

До початку лікування пацієнтки скаржилися на часте та болісне сечовипускання – 28 хворих ОГ (93,3%) та 29 – ГП (96,7%). У всіх хворих ОГ і ГП спостерігалася лейкоцитурія. Термінальна гематурія виявлялася в 19 хворих (63,3%) ОГ і 17 (56,7%) – ГП (табл. 1). Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів, бактеріологічне дослідження сечі не проводилося.

Повний курс лікування завершили 25 хворих ОГ (83,3%); 4 пацієнткам (13,3%) у зв'язку з неефективністю терапії було призначено антибіотик (цефіксим 400 мг 1 р/день протягом 3 днів); 1 хворій довелося відмінити НПЗП через 2 дні лікування через побічну реакцію, але потреби в призначенні антибіотика не виникло, в подальшому лікування продовжувалося лише Уронефроном.

У ГП програму дослідження було завершено у 27 хворих (90%); 3 пацієнткам у зв'язку з неефективністю терапії призначили цефіксим 400 мг 1 р/добу протягом 5 днів.

Отже, заплановане дослідження завершили 25 пацієнток ОГ (83,3%) і 27 (90%) ГП. Проміжну оцінку ефективності лікування проводили через 5 днів після його початку.

Позитивний ефект лікування спостерігали 26 хворих (86,7%) ОГ, які відзначили зменшення дизурії; 4 пацієнткам (13,3%) у зв'язку зі збереженням дизурічних явищ і гематурії призначили антибактеріальну терапію; ці хворі припинили участь у випробуванні.

У ГП скарги зберігалися в 3 хворих (10%), яким антибактеріальну терапію було змінено; вони також вибули із дослідження.

Що стосується лейкоцитурії, варто зазначити, що вона на проміжному

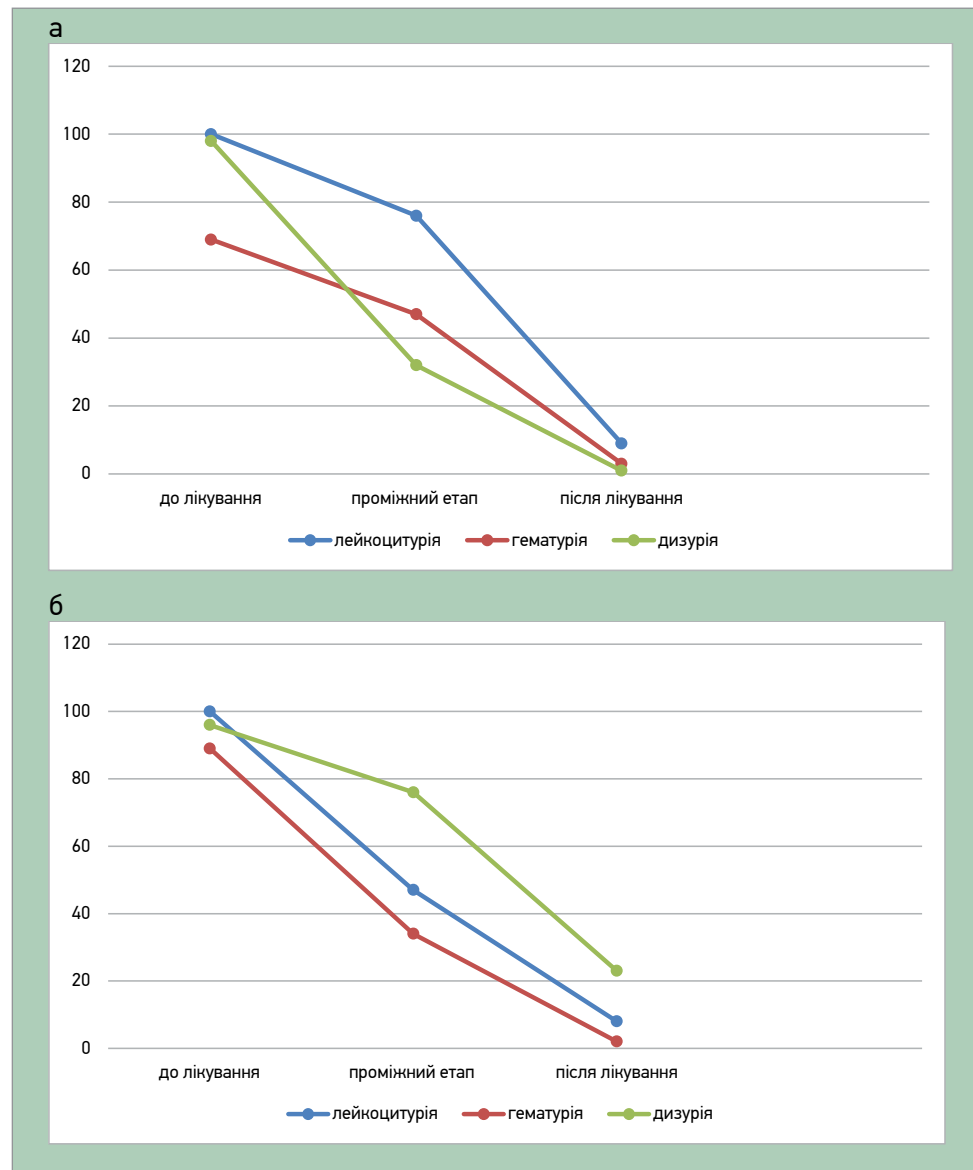


Рис. Динаміка лейкоцитурії, гематурії та дизурії у пацієнтів із гострим неускладненим циститом в основній групі (а) та в групі порівняння (б)

Симптом	Основна група, кількість	Основна група, %	Група порівняння, кількість	Група порівняння, %
Дизурія	28	93,3	29	96,7
Лейкоцитурія	30	100	30	100
Гематурія	19	63,3	17	56,7

Оцінка якості терапії	Основна група		Група порівняння	
	n	%	n	%
Відмінно	19	63,3	17	56,7
Добре	9	30,0	11	36,7
Задовільно	2	6,7	1	3,3
Незадовільно	0	0	1	3,3

етапі зберігалася в 13 (52%) хворих ОГ і в 9 (33,3%) учасниць ГП. Термінальна гематурія відзначалася в 3 пацієнток (12%) ОГ і 4 (14,8%) хворих ГП.

Після завершення лікування одужання мало місце у 23 хворих ОГ (88,5%) і 25 (92,6%) ГП; лейкоцитурія припинилася в 24 пацієнток ОГ (92,3%) і в 25 (92,6%) жінок з ГП, дизурія – у 25 хворих (96,5%) ОГ і в 25 (92,6%) включених у ГП. Три учасниці ОГ (11,5%), які не вважали себе такими, що одужали, продовжили прийом

Уронефрону ще на 5 днів. Дві пацієнтки ГП (7,4%), у яких все ще спостерігалися лейкоцитурія і дизурія, продовжили антибактеріальну терапію до повного одужання (рис. 1, 2).

Виразеність побічних ефектів в ОГ хворих склала 0,8±0,04 бала, в ГП – 0,7±0,04 бала (p>0,05) на 1-й день лікування; 0,7±0,02 бала в ОГ та 0,5±0,04 бала в ГП на 5-ту добу; 0,6±0,02 бала в ОГ і 0,5±0,04 бала в ГП на 10-ту добу.

Цікавим є те, що за дотримання правил прийому препарату Ремесулід® Рапід

побічні дії виникають украй рідко та зазвичай проявляються у вигляді диспепсії – у 4% хворих. До речі, диспепсія легко нівелюється прийомом 100 мл лужної мінеральної води. Алергічних реакцій, тяжких ускладнень у вигляді кровотечі, гастро- й ентеропатій, гострих кардіоваскулярних порушень, нефротоксичної дії взагалі не спостерігалось.

При дослідженні результатів суб'єктивної оцінки якості проведеного лікування в ОГ 17 (56,7%) хворих відзначили як «добре», 9 (30%) – «відмінно», 4 (13,3%) – «задовільно», 0 – «незадовільно». В ГП 19 (63,3%) пацієнток відзначили оцінкою «добре», 9 (30%) – «задовільно». На 2-гу добу: 15 (50,0%) учасниць ОГ – оцінкою «відмінно» та 17 (56,7%) – «добре», в ГП 9 хворих (30,0%) – «добре», 13 (43,3%) – «задовільно» і 6 (20%) – «незадовільно». На 3-тю добу якість лікування в ОГ на «відмінно» оцінили 19 (63,3%) хворих, «добре» – 9 (30%), в ГП 17 (56,7%) – «відмінно», 11 (36,7%) – «добре», 1 (3,3%) – «незадовільно» (табл. 2).

Отже, результати проведеного лікування в обох групах можна вважати зіставними: після завершення дослідження позитивний результат отримано у 88,5% пацієнток ОГ і 92,6% ГП, що свідчить про можливість використання комбінації НПЗП Ремесулід® Рапід і препарату рослинного походження Уронефрон® у хворих на гострий неускладнений цистит.

Висновки

- 1 Застосування комбінованої терапії НПЗП Ремесулід® Рапід і препаратом рослинного походження Уронефрон® в пацієнток із гострим неускладненим циститом продемонструвало свою ефективність у 88,5% хворих; на нашу думку, це обумовлено поєднанням протизапальної активності НПЗП Ремесулід® Рапід і комплексною дією рослинного препарату Уронефрон®, що має уроантисептичний та акваретичний ефекти.
- 2 Поряд із позитивним клінічним ефектом застосування запропонованої терапії спричинило регресію запального процесу в сечовому міхурі, що проявлялося купіруванням лейкоцитурії у 92,3% хворих.
- 3 Аналіз побічних дій комбінованої терапії продемонстрував безпечність її призначення: побічних ефектів не зареєстровано в 96% пацієнток.
- 4 Отримані результати застосування комбінації НПЗП Ремесулід® Рапід і препарату рослинного походження Уронефрон® обґрунтовують доцільність її використання в лікуванні пацієнток із гострим неускладненим циститом, які віддають перевагу неантибактеріальній терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

С.В. Головки, д.м.н., професор кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Сучасна бойова травма органів сечостатевої системи

Нині спостерігається значне збільшення травм органів сечостатевої системи в загальній структурі ушкоджень за рахунок збільшення числа закритих уражень органів даної системи. У зоні сучасних локальних воєнних конфліктів найтяжчі ушкодження органів таза виникають уражальної дії вибухових боєприпасів, які широко застосовуються останніми роками. Вибухові травми характеризуються особливою складністю рани та об'ємом ураження тканинних структур ушкодженої ділянки. При цьому тяжкість поранення посилюється через потужність контузійно-комоційного механізму дії сучасної високоенергетичної мінно-вибухової зброї, а також внаслідок дистантного ураження внутрішніх органів інших анатомічних ділянок. У структурі бойових травм ураження органів сечостатевої системи складають 3,5%.

Класифікація тупої травми нирки, згідно з рекомендаціями Американської асоціації хірургічної травми (AAST), включає чотири ступені:

- ступінь 1: забій, який супроводжується мікроскопічною або вираженою гематурією. Можлива наявність субкапсулярної гематоми нирки з відсутністю її прогресування; розрив паренхіми відсутній;
- ступінь 2: наявність гематоми, що обмежена заочеревинним простором; розрив коркового шару паренхіми нирки складає менше 1 см без екстравазації сечі;
- ступінь 3: розрив паренхіми нирки без поєднання із збиральною системою нирки та/або розрив шару паренхіми більше 1 см без екстравазації сечі;
- ступінь 4: кортикостоміальний розрив, поєднаний із збиральною системою; наявність судинного розриву (розрив сегментарної артерії або вени з обмеженою гематомою, нирковий розрив або тромбоз судин);
- ступінь 5: розчавлення нирки або відрив судинної ніжки.

Натомість вогнепальні поранення нирок поділяються за наступними типами:

- поранення паранефральної клітковини;
- дотичне поранення;
- наскрізне поранення;
- сліпе поранення;
- повна деструкція;
- поранення судинної ніжки.

Одним із найпоширеніших методів первинної діагностики поранень сечостатевої системи є проведення ультразвукового дослідження. Зокрема, при ушкодженні нирок можна діагностувати наступні стани:

- підкапсульний розрив паренхіми;
- напружена плащеподібна підкапсульна гематома нирки;
- розрив паренхіми з ушкодженням капсули та паранефральною гематомою;
- розрив нирки з ушкодженням чашко-мискової системи та паранефральною урогематомою.

Наступним етапом діагностики є проведення комп'ютерної томографії, яка дозволяє максимально точно встановити об'єм та локалізацію бойової травми сечостатевої системи.

Мінімальний обсяг надання медичної допомоги при ушкодженні нирок включає розкриття паранефральної гематоми, проведення нефрэктомії (за показаннями), аргоноплазмової коагуляції. Повний обсяг при ушкодженні нирок передбачає накладання нефростомії з ушиванням розриву та резекцією полюса нирки. Тактика ведення пацієнтів при вогнепальних пораненнях нирок насамперед включає проведення оперативного лікування. Натомість при тяжких поєднаних пораненнях черевних органів рекомендовано розпочинати оперативне втручання з лапаротомічного доступу (частіше – середнього), при якому в першу чергу необхідно визначити ступінь і характер ушкодження паренхіми, провести оцінку ниркової судинної ніжки. Тимчасова оклюзія ниркової ніжки необхідна у випадку профузної кровотечі з подальшим вирішенням питання щодо обсягу оперативного втручання. Множинні глибокі розриви, розчавлювання паренхіми, ушкодження ниркової ніжки є прямими показаннями для проведення нефрэктомії. (Видалення можливе лише за наявності й функціональної повноцінності іншої нирки.) Органозберігаючі операції на нирці виконують при ушкодженнях фіброзної капсули, поверхневих або помірних пораненнях паренхіми нирки, невеликих

розривах і крайових дефектах тканин нирки, що не супроводжуються значною кровотечею.

Основні підходи до класифікації ушкоджень сечоводу поділяються залежно від:

- характеру ушкодження: узольовані та поєднані;
- відкриті ушкодження: вогнепальні (кульові, осколкові та мінно-вибухові поранення), колото-різані поранення, ятрогенні ушкодження;
- виду ушкодження: забій, неповний розрив із боку слизової оболонки, неповний розрив із боку зовнішніх шарів, переривання сечоводу (розриви) із розходженням його кінців.

Закрита травма сечоводів у більшості випадків зустрічається в поєднанні з ушкодженнями органів черевної порожнини та заочеревинного простору. При цьому домінують симптоми ушкодження черевних органів, заочеревинного простору, хребта, переломів кісток таза або інших тазових органів (сечовий міхур, пряма кишка), які проявляються вже у перші години після травми.

Відкриті ушкодження сечоводу також зустрічаються при множинній або поєднаній травмі, внаслідок вогнепальних і колото-різаних поранень. Основні симптоми поранення сечоводу включають наступні об'єктивні ознаки: наявність рани та болісна припухлість у поперековій ділянці з боку ушкодження, урогематома, виділення сечі з рани, гематурія.

Хірургічна тактика при ушкодженнях сечоводу включає наступні положення:

- під час екстрених лапаротомій із приводу травми живота у разі виявлення гематом у ділянках розташування сечоводів виконують їх ревізію;
- проникні різані рани з рівними краями, які не перевищують за розмірами півкола сечоводу, підлягають зашиванню за допомогою атравматичного шовного матеріалу, що розсмоктується, окремими вузловими швами.

При проникних рваних ранах із наявністю некротичних вогнищ за неповного розриву сечоводу необхідно виконувати первинну хірургічну обробку з економним висіченням нежиттєздатних тканин та накладанням первинних швів за умови відсутності кутових деформацій або циркулярного звуження сечоводу. У випадку значних ушкоджень сечоводу і неможливості проведення з'єднання його розірваних сегментів виконується уретерокутанеостомія з подальшим виконанням реконструктивної операції, зокрема – пластика за допомогою тонкої кишки. При ушкодженні сечоводу рекомендовано накладання анастомозу за типом «кінець у кінець». Накладання нефростомії є обов'язковим етапом при поєднаній травмі з ушкодженням товстої кишки, підшлункової залози, дванадцятипалої кишки. Уретерокутанеостомію рекомендовано проводити при нестабільному стані пацієнта.

Ушкодження сечового міхура поділяють за такими ознаками:

- локалізація ушкодження: верхівка, тіло (передня, задня, бокова стінка), дно, шийка;
- вид ушкодження: забій, розрив, розтрощення;
- відношення до черевної порожнини: позаочеревинні, внутрішньоочеревинні, поєднані.

При внутрішньоочеревинному ушкодженні сечового міхура рекомендовано проводити ушивання стінки міхура дворядним швом, епіцистостомією або катетеризацією сечового міхура, дренажування черевної порожнини. При позаочеревинному ушкодженні сечового міхура медична допомога передбачена у двох варіантах:

- мінімальний обсяг втручання: необхідно зупинити кровотечу, накласти епіцистостому або виконати



С.В. Головки

катетеризацію сечового міхура та дренажування паравезикальної клітковини;

- повний обсяг: зашивання стінки сечового міхура, епіцистостомія або катетеризація, дренажування паравезикальної клітковини.

Основні принципи лікування внутрішньоочеревинних поранень сечового міхура передбачають наступні заходи: ушивання рани двошарним кетгуттовим швом; накладання епіцистостомії; дренажування навколومیхурового простору, дренажування черевної порожнини.

До основних ускладнень внутрішньоочеревинних вогнепальних поранень органів сечостатевої системи відносять: сечовий перитоніт, сепсис, кишкову непрохідність, абсцес черевної порожнини і малого таза. Принципи ведення позаочеревинних вогнепальних поранень можна звести до наступних заходів: накладання епіцистостомії, дренажування навколومیхурового простору і порожнини малого таза за Буяльським – Мак-Уортером та Купріяновим. До ускладнень позаочеревинних вогнепальних поранень сечостатевої системи відносять: гнійні ускладнення, сечові запливи, флегмони тазової клітковини.

Особливості ушкодження уретри поділяються:

- за локалізацією: ушкодження передньої уретри (висячого, калиточного, промежнинного відділів), задньої уретри (перетинчастого та передміхурового відділів);
- за видом ушкодження: забій, розрив (поранення) без ушкодження усіх шарів стінки уретри, розрив (поранення) з ушкодженням усіх шарів стінки уретри, розтрощення уретри.

Об'єктивний статус пацієнта із травмою уретри включає наступні симптоми: гостра затримка сечі або ускладнене сечовипускання, уретрорагія, розтягнутий сечовий міхур, гематома калитки або промежини, виділення сечі через рану, загальні та місцеві ознаки розвитку урофлегмонії.

Принципи хірургічного лікування вогнепальних поранень уретри передбачають наступні заходи:

- забій або неповний розрив уретри підлягає консервативному веденню на постійному катетері;
- при повному розриві уретри – троакарна епіцистостомія;
- відстрочений шов уретри за показаннями;
- дренажування порожнини малого таза за Буяльським – Мак-Уортером або Купріяновим при ушкодженні заднього відділу уретри.

ВИСНОВКИ

Основними помилками у наданні хірургічної допомоги при вогнепальних пораненнях органів сечостатевої системи є недостатній вторинний огляд та накладання первинних швів після закінчення первинної хірургічної обробки без необхідних показань. Формування первинного шва уретри рекомендовано проводити не раніше ніж через 6 год від моменту вогнепального поранення. Натомість не рекомендовано виконання оперативного втручання без лапаротомії та широкої ревізії черевної порожнини й малого таза при поєднаних вогнепальних пораненнях із підозрою на ураження органів сечостатевої системи. Таким чином, необхідність створення сучасної оптимальної діагностичної та лікувальної тактики для постраждалих із поєднаними ушкодженнями органів сечостатевої системи залишається актуальною у зв'язку зі збільшенням частки бойової травми в ході воєнних конфліктів.

Доцільність, можливості та переваги колхіцину в лікуванні подагри



І.Ю. Головач

27-29 жовтня в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «III Львівський осінній міжнародний медичний саміт». Захід минув під егідою Асоціації лікарів-інтерністів Західної України за підтримки кафедри терапії № 1, медичної діагностики й гематології та трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

У конференції взяли участь провідні фахівці з багатьох галузей, зокрема член президії Асоціації ревматологів України та Європейської протиревматичної ліги (EULAR), керівник Центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Юрійвна Головач.

І.Ю. Головач на початку доповіді наголосила, що подагра є однією із центральних хвороб у ревматології. Це системне метаболічне тофусне захворювання, що розвивається у зв'язку із запаленням у місці відкладання кристалів моноурату натрію (МУН) в осіб із гіперурикемією, зумовленою зовнішніми та/або генетичними чинниками.

Нині актуальною є така стадійність подагри:

- 1) безсимптомна гіперурикемія – може тривати надзвичайно довго;
- 2) відкладання кристалів МУН у тканинах; спочатку ці відкладання теж є безсимптомними, але надалі провокують прогресування захворювання;
- 3) гострий напад подагри (ГПП) – після нього захворювання переходить у стадію III, а за відсутності адекватного лікування – в стадію IV;
- 4) інтермітувальна подагра;
- 5) хронічна тофусна подагра.

ГПП – це надзвичайно інтенсивний болювий синдром. У 1977 році Американська колегія ревматологів (ACR) запропонувала класифікаційні критерії гострого подагричного артриту:

А) характерні кристали МУН у суглобовій рідині;

Б) тофуси, що містять кристалічні урати, підтвержені хімічно або поляризаційною мікроскопією;

В) наявність не менш як шести з таких ознак: понад одна атака гострого артриту в анамнезі; запалення суглоба сягає максимуму вже в 1-й день хвороби; моноартрит; гіперемія шкіри над ураженим суглобом; запалення та біль у I плеснофаланговому суглобі; одностороннє запалення плеснофалангового суглоба; одностороннє ураження суглобів стопи; підозра на тофуси; гіперурикемія; асиметричний набряк суглобів; субкортикальні кістки без ерозій (рентгенографія); негативні результати при посіві синовіальної рідини.

Достовірною ознакою ГПП є наявність кристалів МУН у синовіальній рідині або тофусах (А, Б). За неможливості виконання зазначених досліджень діагноз має бути обґрунтований наявністю сукупності клінічних, лабораторних та інструментальних ознак (В).

Фахівці Британського товариства ревматологів (BSR) запропонували діагностичне правило гострого подагричного артриту на первинному рівні (для сімейних лікарів) без аналізу суглобової рідини (табл.).

Таблиця. Критерії встановлення діагнозу подагри (British Society of Rheumatology – BSR)

Визначений критерій	Клінічна оцінка, бали
Чоловіча стать	2
Дані про попередні напади	2
Початок упродовж дня	0,5
Почервоніння шкіри над суглобом	1
Ураження I плеснофалангового суглоба	2,5
Артеріальна гіпертензія або ≥ 1 кардіоваскулярна хвороба	1,5
Сироватковий рівень СК $> 5,88$ мг/дл	3,5
Примітка. Діагноз вважається визначеним за суми ≥ 8 балів, ймовірним – 5-7 балів, подагра виключається майже в 100% випадків – 4 бали.	

Клініка класичного нападу подагри полягає в тому, що суглобова атака починається раптово, переважно вночі або вранці. Характеризується високою інтенсивністю болю: болювий синдром настільки виражений, що найменше дотркання до ділянки запаленого суглоба зумовлює нестерпний біль. Також спостерігається висока швидкість розвитку запальних реакцій: швидке наростання місцевих симптомів запалення сягає максимуму через декілька годин. Набряк ділянки суглоба та гіперемія шкіри над ним можуть бути такими вираженими, що нагадують флегмону. Повний спонтанний зворотний розвиток симптомів спостерігається через 3-10 днів.

За частотою ураження подагра має свої «люблені» локалізації, зокрема I плеснофаланговий суглоб, який у разі гострого нападу уражається в 76% пацієнтів. Далі йдуть гомілковоступневий суглоб (50% пацієнтів), колінний (32%), суглоби склепіння ступні (25%).

Патогенез подагричного запалення на сьогодні дуже добре вивчений. Кристали сечової кислоти (СК) є тригерами. Вони запускають фагоцитоз клітинами синовіальної оболонки, які руйнуються або змінюють свою метаболічну активність і викидають велику кількість прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлини), які, своєю чергою, стимулюють хемотаксис нейтрофілів, фагоцитоз нейтрофілами кристалів СК та їх руйнацію. Відбуваються виділення протеолітичних ферментів лізосом, вільних радикалів, простагландинів, лейкотрієнів та активація комплексу, внаслідок чого розвивається запалення. Отже, хемотаксис нейтрофілів є ключовою ланкою в патогенезі подагричного запалення.

Доповідачка звернула увагу, що існує нова парадигма розвитку гострого подагричного запалення, де центральна роль відводиться формуванню інфламасоми, на якій дозрівають прозапальні цитокіни. Інфламасома – це багатобілковий олігомерний комплекс, який відповідає за активацію запальної відповіді. У нормі вона не існує в клітині, а «збирається» з внутрішньоклітинних компонентів під дією різних тригерів. Це можуть бути кристали (холестеринові, МУН), мікробні продукти, гіпоксія, розлади дихання, мертві клітини. Власне, на інфламасомі відбувається дозрівання або перехід неактивного ІЛ (про-ІЛ-1 β , про-ІЛ-18) в активну форму (ІЛ-1 β , ІЛ-18).

Під раціональним лікуванням подагри (treat-to-target – лікування до досягнення мети) мається на увазі:

- 1) адекватне лікування подагричного запалення;
- 2) тривала уратознижувальна терапія (УЗТ);
- 3) профілактика гострого нападу та контроль рівня СК;
- 4) лікування коморбідності.

Відповідно до сучасних принципів, лікування подагри й подагричного артриту передбачає:

- у разі гострого нападу – лікування запалення, усунення болю, профілактику ятрогенних ускладнень;
- у разі гіперурикемії – лікування до досягнення мети, дієтичні рекомендації, УЗТ, профілактичну терапію.

Рекомендації EULAR (2016) із лікування ГПП вказують, що розпочати терапію потрібно якомога раніше, а її обсяг і вибір препарату залежать від тяжкості, кількості уражених суглобів і тривалості атаки (рис. 1).

Препаратами вибору для усунення подагричної атаки є колхіцин, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикоїди (ГК), які можна приймати сумісно в тяжких випадках. Ці медикаменти найдієвіші при ранньому використанні (в перші 24 год від початку нападу).

У 2020 році АCR запропонувала свої рекомендації щодо менеджменту подагри, де препаратами вибору при ГПП також є колхіцин, НПЗП або ГК, які можна застосовувати перорально, внутрішньом'язово або внутрішньосуглобово.

Колхіцин потрібно застосовувати за певною схемою: протягом 12 год після початку нападу 1,5 мг (одразу 1,0 мг, через годину – 0,5 мг), надалі по 0,5 мг тричі на добу 10-14 днів. Що раніше починається терапія, то кращим є прогноз стосовно ГПП.

НПЗП, насамперед селективні інгібітори циклооксигенази-2, використовують у максимальній дозованій дозі сумісно з інгібіторами протонної помпи (ІПП). ГК у добовій дозі 30-35 мг/добу протягом 5-7 днів також ефективні в усуненні ГПП.

Основні вимоги до ведення ГПП:

- починати терапію якомога раніше;
- лікувати агресивно (не використовувати дитячі дози);
- мати декілька варіантів для тяжких атак;
- робити ін'єкції при дотриманні безпеки;
- обирати найбезпечніший для пацієнта засіб.

Після зняття ГПП важливо продовжувати профілактичне лікування також із застосуванням колхіцину 0,5 мг/день, НПЗП у низьких дозах (+ ІПП) та ГК у дозі <7,5 мг/день. Тривалість профілактичного курсу може сягати від 3 до 6 міс. У цей період важливо розпочати УЗТ для запобігання ГПП.

Колхіцин – алкалоїд, який отримують шляхом багаторазової екстракції з насіння осіннього пізньоцвіту. Це препарат першої лінії для лікування ГПП та профілактики нападів у хворих на подагру. Він взаємодіє з тубуліном нейтрофілів і порушує динаміку збирання мікротрубочок (ключові компоненти цитоскелета). Це блокує механізм поділу клітин під час мітозу, що призводить до загибелі клітин. Протизапальні ефекти колхіцину реалізуються завдяки блокуванню внутрішньоклітинних процесів, дезінтеграції мікротубул нейтрофілів та інгібування їх міграції. Фактично колхіцин впливає на всі ланки патогенезу ГПП, діє дуже швидко й ефективно (рис. 2).

Професор І.Ю. Головач зауважила, що **саме низькі дози колхіцину при подагрі є абсолютно безпечними й дають змогу досягти швидкого ефекту.**

Надзвичайно важливо саме при подагрі, що колхіцин також рекомендований для профілактики серцево-судинних подій (ССП).

Колхікум-Дисперт

Colchicum-Dispert

Швидка допомога при гострому нападі подагри

- ▶ Лікування та профілактика гострих нападів подагри¹
- ▶ Лікування сімейної середземноморської лихоманки¹
- ▶ Профілактика амілоїдозу¹
- ▶ Лікування та профілактика перикардиту¹
- ▶ Лікування хвороби Бехчета¹



Колхіцин знижує частоту госпіталізації та смертність в амбулаторних пацієнтів з COVID-19 (за результатами клінічного дослідження COLCORONA² Монреальського інституту серця)

pharmaselect.
we care for your health

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Колхікум-Дисперт. Р. П. М03 Україна: UA174633/01/01 від 23.10.2020 р.
2. Lin J.F., S. Zhou, J. Li, Y. Fan, P. Li, et al. (2021) Efficacy of Colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21259494v1>)
Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників для поширення на спеціалізованих конференціях, симпозіумах, семінарах. Більш детальна інформація щодо лікарського засобу Колхікум-Дисперт міститься в інструкції для медичного застосування та публікації в спеціалізованих медичних виданнях. Затверджено до друку 09.2021 р. ССЛ: UA-0482-01-2108

Представництво «Фармаселект Інтернаціонал Бетелітагіз ГмбХ» в Україні: 01042, Україна, м. Київ, вул. Іоанна Павла II, 4/6, корпус 8, оф. 310.
Тел.: (+380) 963 740 72-10; e-mail: office_sau@pharmaselect.com; www.pharmaselect.com

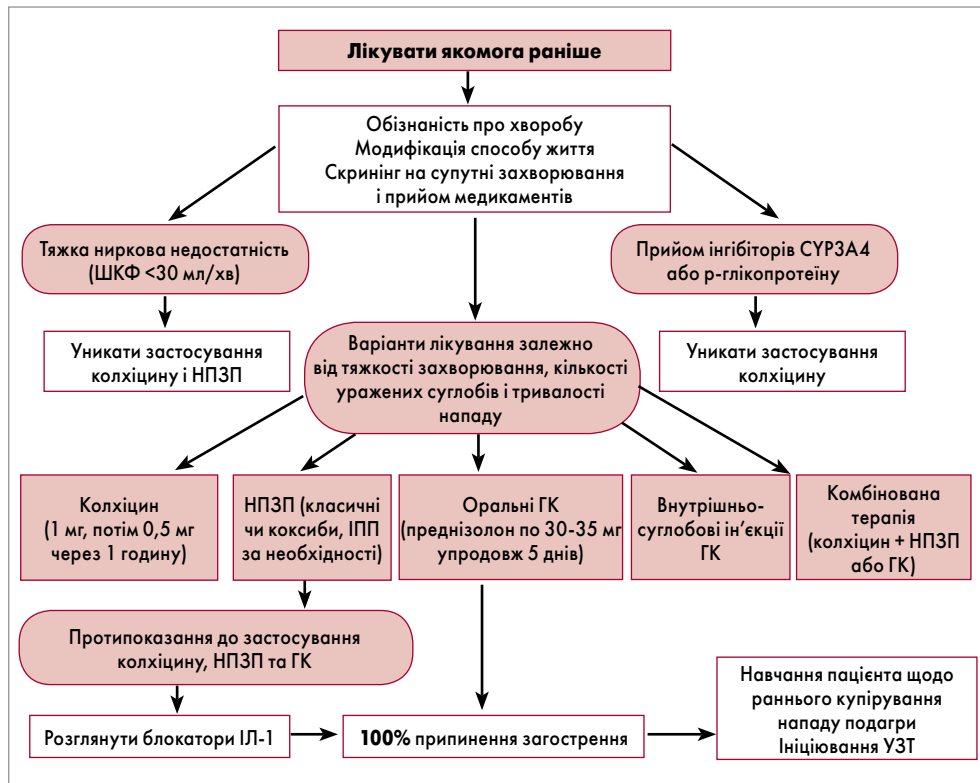


Рис. 1. Рекомендації EULAR щодо лікування загострень подагричного артриту в пацієнтів із подагрю (Richette P. et al., 2016)

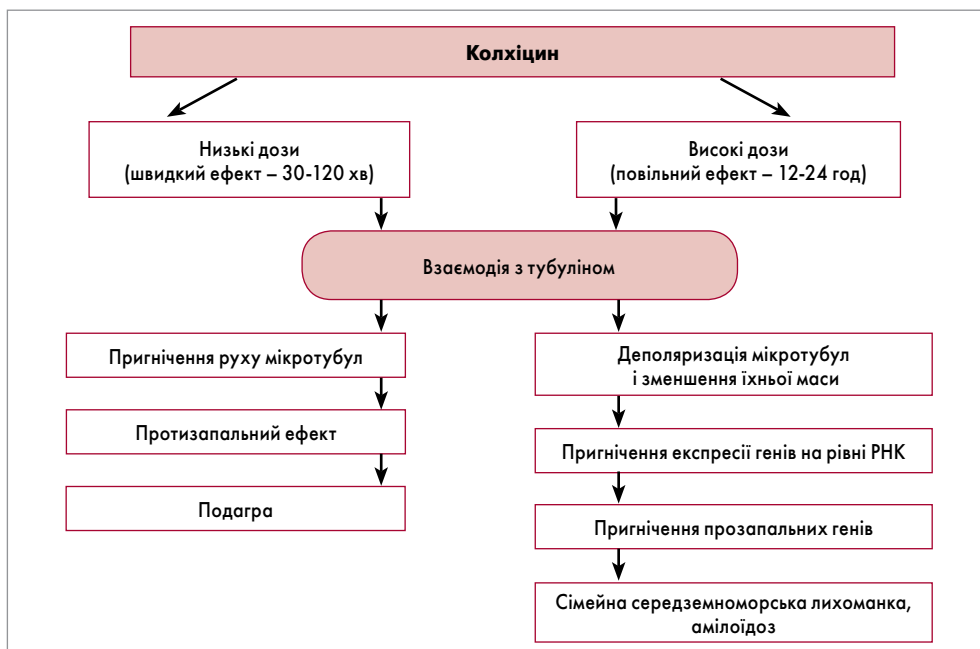


Рис. 2. Варіанти дозування колхіцину

Адже ці пацієнти мають високу коморбідність і артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, атеросклероз є надзвичайно поширеними серед них. Обґрунтуванням до застосування колхіцину для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань є те, що гальмування ним функції активованих нейтрофілів, які присутні в атеросклеротичних бляшках за нестабільної коронарної хвороби, може знизити ризик утворення нестабільних бляшок і, як наслідок, поліпшити клінічні результати в пацієнтів.

У проспективному рандомізованому клінічному дослідженні S.M. Nidorf і співавт. (2013) стосовно стабільної коронарної хвороби частка пацієнтів мала подагру та з метою профілактики ГНП приймала колхіцин. Виявилось, що саме ці пацієнти мали найменшу кількість ССП упродовж періоду спостереження (3 роки). Первинною кінцевою точкою цього дослідження була загальна частота гострого коронарного синдрому, позалікарняної зупинки серця або некардіоемболічного ішемічного інсульту.

Також доповідка представила дані великого рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження COLCOT, опублікованого 2019 року в The New England Journal of Medicine. У пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт (30 днів до моменту включення), тестувалася протизапальна терапія колхіцином у дозі 0,5 мг/добу. Через 23 міс спостереження в підгрупі колхіцину було відзначено меншу частоту настання комбінованої кінцевої точки, що включала смерть від ССП, реанімовану зупинку серця, інфаркт міокарда, інсульт або госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії, яка потребувала реваскуляризації.

На Європейському конгресі кардіологів 2020 року було представлено результати подвійного сліпого дослідження LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine 2), в якому колхіцин продемонстрував свої властивості як засіб для вторинної

профілактики при стабільній ішемічній хворобі серця. Було відзначено зниження на третину ризику розвитку ССП у разі додавання колхіцину до стандартної терапії. У дослідженні брали участь 5522 пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця, котрі були рандомізовані для прийому колхіцину 0,5 мг/день або плацебо на фоні оптимальної медикаментозної терапії. Період спостереження в середньому становив 29 міс. Було показано, що в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, які приймали один раз на день низькі дози колхіцину, знизилася частота досягнення кінцевої комбінованої точки (смерть від серцево-судинних захворювань, інфаркту міокарда, ішемічного інсульту або коронарної реваскуляризації, спричиненої ішемією). При цьому порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, ризик розвитку ССП був на 31% нижчим у пацієнтів, які приймали колхіцин 0,5 мг 1 р/день. Саме цю дозу зазвичай використовують для профілактики ГНП. Її було достатньо для запобігання різноманітним ССП.

Отже, колхіцин належить до препаратів, які не мають терміну давності. Він і надалі актуальний та продовжує застосовуватись при подагрі, хворобі Бехчета та сімейній середземноморській лихоманці. Водночас до цього переліку захворювань додалися амілоїдоз, перикардит. Тривають дослідження щодо потенційної користі колхіцину в лікуванні інших захворювань (наприклад, COVID-19).

На ринку України представлено препарат Колхікум-Дисперт, таблетки, № 20 – єдиний офіційно зареєстрований колхіцин у дозі 0,5 мг європейського виробника (Pharmaselect International Beteiligungs GmbH, Австрія), що може успішно використовуватись у веденні пацієнтів із подагрю.

Підготувала **Олена Костюк**

НОВИНИ МОЗ

Вперше в Україні пацієнтам будуть безоплатно доступні ліки проти спінальної м'язової атрофії

На початку грудня на засіданні Кабінету Міністрів України було підтримано пропозицію Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) здійснити закупівлі 9 лікарських засобів за договорами керованого доступу, 8 з яких закуповувалися централізовано раніше, один препарат буде закуплено вперше.

Договір керованого доступу (ДКД) – це механізм закупівлі оригінальних (інноваційних) лікарських засобів за результатами прямих конфіденційних перемовин між замовником і фармацевтичним виробником. Перемовини відбуваються за результатами розгляду матеріалів оцінки медичних технологій, які містять дані про показники клінічної та економічної ефективності лікарських засобів. Через те, що оригінальні (інноваційні) лікарські засоби випускаються лише одним виробником, інструмент конкурентних закупівель до них не може бути повною мірою ефективно використаний.

Вперше в Україні, завдяки використанню інструменту договорів керованого доступу, який дозволяє зберегти ціну конфіденційною, вдалося централізовано закупити препарат Еврисді (Рисдиплам) для лікування дітей, хворих на спінальну м'язову атрофію (СМА). Ліки будуть надаватися пацієнтам безоплатно.

СМА – це рідкісна нервово-м'язова хвороба, яка призводить до атрофії кінцівок і летального наслідку. Рисдиплам – єдиний лікарський засіб, яким пацієнт із СМА може самостійно лікуватися вдома, адже препарат слід приймати орально.

«Затвердивши перелік лікарських засобів, котрі закуповуються за договорами керованого доступу, Кабінет Міністрів фіналізував величезну роботу, проведеною Міністерством охорони здоров'я та Медзакупівлями України. Позитивні переговори з компанією Roche щодо закупівлі Рисдипламу для лікування пацієнтів зі СМА – це справжній прорив для вільної і незалежної України, яка турбується про своїх громадян. Дякую ЗСУ, що дозволяють реалізовувати заплановане навіть під час війни», – повідомив Віктор Ляшко.

Препарат стане доступним для пацієнтів зі СМА першого типу у 2023 році. Зазначений лікарський засіб отримуватимуть пацієнти зі СМА, які відповідатимуть критеріям включення до програми (вік, тип хвороби тощо), в тому числі ті, яким діагноз буде встановлено за результатами програми розширеного неонатального скринінгу. Детальні умови отримання пацієнтами цього лікарського засобу буде повідомлено згодом.

Також, за результатами укладання договорів керованого доступу з компаніями Sanofi, BioMarin, Takeda щодо лікарських засобів, які раніше вже закуповувались централізовано, лише в 2022 році вдасться заощадити близько 10 млн доларів США (за перерахунку на валютну вартість 2021 року) та близько 100 млн грн (за використання гривневих цін 2021 року). Лікарські засоби, котрі закуповуються за договорами керованого доступу, використовуються для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, наприклад хвороби Гоше, мукополісахаридозів, гемофілії та ін.

Такий механізм застосовується в багатьох країнах світу, зокрема в Італії, Франції, Нідерландах, Бельгії, Швеції, Данії, Фінляндії, Австралії, Литві та ін.

Олексій Яременко: «Росіяни зруйнували лікарень на понад 1 мільярд доларів»

Аби відновити медичні заклади, які зруйнувала росія, Україні потрібно щонайменше 1 млрд доларів. Така сума необхідна, щоб відбудувати лікарні та амбулаторії до того стану, в якому вони були до війни. Щоб розбудувати заклади сучасного рівня, необхідно щонайменше 14 млрд євро. Про це розповів заступник міністра охорони здоров'я України Олексій Яременко під час свого виступу на World for Ukraine summit.

За час війни росіяни вже зруйнували 144 медичні об'єкти та ще понад 1000 закладів пошкодили. Найбільше втрат зафіксовано на Донеччині, Харківщині, Херсонщині, Миколаївщині та Київщині.

«МОЗ вже фіналізує План відновлення медичної системи, який стане частиною масштабного Плану відновлення України. Це комплексний документ, у який закладено не лише відновлення медичної інфраструктури після наслідків війни, а й перебудову всієї медичної системи за кращими європейськими принципами, аби українці в кожному регіоні могли отримати якісні та безоплатні медичні послуги», – зазначив заступник міністра охорони здоров'я.

За словами Олексія Яременка, медична система в Україні готується до роботи в умовах можливого повного блекауту. Для цього вже розроблено механізми щодо функціонування лікарень в умовах повної відсутності енерго-, тепло- та водопостачання. Медичні заклади забезпечуються генераторами, станціями Starlink, формують запаси необхідного палива та води. Сьогодні в українських лікарнях уже працюють більше ніж 3000 генераторів та понад 1000 станцій Starlink.

«Попри майже щоденні атаки наша медична система показує приклад надзвичайної незламності. Українські лікарі проводять найскладніші операції навіть за відсутності електроенергії. У суцільній темряві на світ з'являються нові мешканці нашої країни. Наші «швидкі» виїжджають на порятунок пацієнтів навіть без світла та зв'язку. Лікарі роблять неймовірні речі, тож наша мета – забезпечити їх усім необхідним та максимально підготувати медичну систему до роботи під час надзвичайних ситуацій», – додав Олексій Яременко.

Утім, аби забезпечити безперебійне функціонування лікарень і допомогти медичній системі вистояти цієї складної зими, Україні необхідна фінансова та матеріальна допомога від міжнародних партнерів. Наразі медзаклади додатково потребують ще кількох тисяч генераторів і запасу палива до них, станцій супутникового інтернету Starlink та низку найменувань критично важливого медичного обладнання.

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

Як подолати тривогу й астенію швидко та безпечно?

За підсумками III конгресу з міжнародною участю
«Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи»

В умовах війни (вибухів, обстрілів, міграції, насичення інфополя свідченнями про російські катівні, вбивства, економічні негаразди тощо) така крихка субстанція, як психічне здоров'я, опиняється під впливом численних негативних факторів й «емоційних гойдалок». Відповідно до прогнозів вітчизняних експертів, у післявоєнний час психологічні порушення різного ступеня вираженості матимуть майже 16 млн українців.

Наразі в більшості населення України спостерігається не просто тривога, а її комбінація з нервовим виснаженням, депресивними розладами, параноєю (рис. 1).



Рис. 1. Дистресові прояви війни в Україні: регіональні особливості

На першому місці – астенія та тривога, близькі «сусіди» й часте клінічне поєднання в практиці лікаря. Тривога фактично є синонімом надмірної напруги та збудження, зумовлених пошуком інформації, астенія виникає через неможливість це зробити. Сильний стрес провокує виражену тривогу, тривалий – нервово виснаження і втому.

Війна – це надпотужний довготривалий стрес, який супроводжується вираженою тривоگوю та розвитком хронічної втоми. Людина під час війни проходить низку стадій адаптаційного синдрому: перші 2 тижні має місце **стадія гострого стресу/шоку**. Люди в надстресових умовах (наприклад, у разі стрілянини, вибухів, ракетної атаки, блекауту тощо) можуть відчувати сильну тривогу, яка зберігається у вигляді затихаючого шлейфу ситуативної тривожності протягом тижня-двох. Якщо тривога виникає лише за таких обставин, йдеться не про тривожний розлад, а про реакцію на гострий стрес. У випадку тривалого (від 3 до 12 тижнів) постійного перебування в умовах частих стресів спостерігаються пролонгування і закріплення тривоги, це вже **стадія тривоги**. В пацієнтів із хронічними чи неврологічними захворюваннями (генералізованим тривожним розладом, артеріальною гіпертензією, неврастенією, фіброміалгією, соматоформними розладами) вже на цій стадії відбуваються виснаження (втома) нервової системи, декомпенсація і розвиток загострення. Проте в більшості людей нервова система досить стійка, і за стадією тривоги з 13-го до 35-го тижня слідує **період адаптації**, який характеризується збільшенням резистентності до стресу.

На сьогодні населення України вже пройшло перші три стадії адаптаційного синдрому, тож найближчим часом відбудеться перехід до стадії реадaptaції та виснаження (**стадії астенії, або астенічної тривоги**). Це означає, що люди будуть змушені постійно пристосовуватись до нових випробувань, одночасно накопичуватиметься та прогресуватиме нервове виснаження (астенія), а також розвиватимуться хронічні форми неврологічних і психічних порушень, причому насамперед в осіб працездатного віку (35-40 років), які інтенсивно працюють і на яких тримається економічний добробут їхніх родин. Астенічний стан при хронічній тривозі в умовах війни супроводжується різкими змінами настрою, погіршенням самоконтролю, нетерплячістю, непосидючістю, дратівливістю,

конфліктністю, зацикленістю на негативі, зниженням настрою та неможливістю переключитись на позитив, появою плаксивості чи невротичного «клубка в горлі», порушенням якості сну, неспроможністю до тривалого розумового і фізичного напруження, зниженням концентрації уваги, непереносимістю гучних звуків, яскравого світла, різких запахів, підвищеною стомлюваністю, яка не проходить навіть після відпочинку; появою больових синдромів, у тому числі головного болю напруги (за типом «обруча», «лещат»), вегетативних порушень (підвищення артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), запаморочення, надмірна пітливість, порушення перистальтики кишечника).

На рівень тривоги та астенії на стадії реадaptaції і виснаження **надзвичайно впливають «емоційні гойдалки»**, спричинені постійним переглядом у гаджетах новин, які містять одночасно інформацію як про радісні події (контрнаступ ЗСУ, деокупація сіл та міст), так і про негативні (втрати серед наших військових, жертви серед мирного населення, розповіді про російські катівні та тортури, ймовірність ракетних ударів і ядерних бомбардувань, відсутності опалення взимку). Навіть у 50% громадян України, які виїхали за кордон, щоб уникнути безпосереднього впливу війни, також виявляють ознаки порушень ментального здоров'я та виснаження; переважно спостерігаються тривожні розлади, розлади пов'язані зі стресом, в тому числі частковий або повний посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), депресивні розлади, при цьому, що важливо, на фоні загальної астенизації!

Чому в стадії реадaptaції часто відбувається виснаження?

Хронічна тривога втрачає позитивне сигнальне значення та зв'язок із реальною загрозою; проявляється тривалим безпричинним неспокоєм (людина постійно «вишукує» загрозу), мозок не відпочиває, збільшується синтез гормонів стресу, що провокує зниження рівнів нейротрофічного фактора та серотоніну в структурах мозку, відповідальних за емоційну активність. У результаті розвиваються виснаження та втома, знижуються адаптаційні можливості організму, а також створюється фон для виникнення психосоматичних розладів. Важливим маркером розвитку астенії є втрата інтересу до хобі, мотивації до дій, енергії, відсутність гарного настрою, недотримання розпорядку дня й режиму харчування: поступово стан людини погіршується, вона потрапляє у «воронку виснаження» (рис. 2).

Суть «воронки виснаження» полягає в тому, що після припинення розваг та хобі, завдяки яким ми наповнюємо себе позитивною енергією, можна очікувати, що в пацієнта з тривоگوю та неспокоєм найближчим часом почне розвиватись астенія: спочатку виникнуть проблеми зі сном, далі спостерігатиметься відчуття нестачі енергії, потім – болі, безрадісність і пригнічений настрій.

Слід розуміти, що в пацієнтів із тривоگوю та астенією потрібно вже найближчим часом очікувати розвиток депресивного стану. Тому на стадії астенії важливо якнайшвидше зменшити рівень хронічної тривоги та допомогти нервовій системі краще відновлюватись. Згідно з прогнозами вітчизняних експертів охорони здоров'я,

у повоєнний час із психологічними проблемами можуть стикатися понад 15,7 млн українців, а 3,5 млн осіб потребуватимуть терапії.

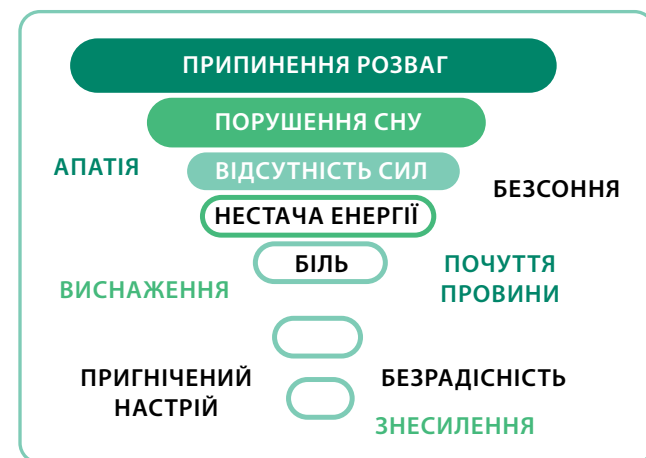


Рис. 2. «Воронка виснаження» (за Марі Осберг)

Які сучасні медикаментозні стратегії допомагають усунути тривогу й астенічні симптоми без додаткових ризиків?



На цьому сфокусував увагу в доповіді «Астенія: втома від війни» завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан.

– Препарати для корекції тривоги у пацієнтів із виснаженням та втому рекомендується використовувати короткотривало з огляду на ймовірні побічні ефекти, як-от денна сонливість, зниження працездатності, збільшення відчуття втоми; наприклад, транквілізатори взагалі не рекомендуються призначати при тривозі в пацієнтів з астенією. **У разі хронічного стресу рекомендується приймати тривалими курсами заспокійливі препарати на основі лікарських рослин, адже вони характеризуються високим рівнем безпеки.** Є важливий нюанс: рівень стресу за останні 7 років зріс у 10 разів (і це без урахування впливу від війни), а високий рівень стресу вимагає більших дозувань екстрактів лікарських рослин. Так, мінімальна ефективна доза валеріани для покращення тривалості і якості сну в дорослих із тривоگوю та безсонням дорівнює 300 мг/добу (Jacobs B.P. et al., 2005), у пацієнтів, які страждають на індуковане стресом безсоння, – 600 мг/добу (Vorbach E.U. et al., 1996). Важливо пам'ятати, що ефективна доза екстракту валеріани, згідно з рекомендаціями Європейського комітету з вивчення лікарської продукції рослинного походження (EMA, 2007), становить від 100 мг на прийом (у разі використання нижчих доз отримуємо ефект, схожий на такий від застосування плацебо). Але, призначаючи високі дози лікарських рослин, наприклад валеріани у дозуванні 300 мг/добу, ми отримуємо не тільки заспокійливий ефект, а й розвиток тих самих побічних ефектів, як-от сонливість, в'ялість, погіршення когнітивних процесів, зменшення мотивації до дій.

Корисний лайфхак: як уникнути седативного впливу валеріани (*Valeriana officinalis*)? Використовувати її не в монотерапії у надвисоких дозуваннях, а у вигляді раціональних комбінацій фітокомпонентів, які взаємно посилюють дію один одного та зменшують імовірність побічних ефектів. Дієвим тандемом визнане поєднання валеріани, пасифлори (*Passiflora incarnata*) та 5-гідрокситриптофану.

У своїй практиці пацієнтам з астенічною тривогою ми призначаємо тривалими курсами раціональну комбінацію у формі дієтичної добавки ПасіВалеМ 5-НТР («Асфарма»), котра містить стандартизовані та сертифіковані екстракти пасифлори (300 мг), валеріани (120 мг), меліси (80 мг), а також магній (100 мг), 5-гідрокситриптофан (100 мг).

Чому саме ПасіВалеМ 5-НТР?

Для збільшення заспокійливої дії в ПасіВалеМ 5-НТР збільшені дозування пасифлори, валеріани, меліси, але до безпечних рівнів, які не викликають седації. Поряд із цим з метою покращення енергетики та відновлення нейронів, збільшення рівня серотоніну в мозку, сприяння зменшенню хронічної втоми в ПасіВалеМ 5-НТР додано магній та 5-гідрокситриптофан.

ПасіВалеМ 5-НТР – це сучасний засіб від сильного стресу, який одночасно заспокоює і покращує когнітивні процеси та мотивацію до дій, сприяє зменшенню втоми та поліпшує працездатність. Чому ж ПасіВалеМ 5-НТР так ефективно заспокоює і при цьому без седації? Бо цей засіб містить раціональне поєднання дієвих компонентів. Пасифлора інкарната (*Passiflora incarnata*) міститься в збільшеному дозуванні (300 мг в 1 таблетці ПасіВалеМ 5-НТР). Це справжня «аптека» в одній рослині. Флавоноїди (кумарини, хінони) в її складі забезпечують виражену протитривожну дію (анксиолітичний ефект пасифлори в дозуванні 300 мг/добу зіставний із таким оксазепаму 6 мг, але без побічних дій, властивих транквілізаторам). Алкалоїд вітексин чинить заспокійливий і нейропротекторний вплив; є регулятором ГАМК, сприяє покращенню когнітивних процесів і пам'яті, мотивації до дії, збільшуючи синтез BDNF – нейротрофічного фактора мозку, поліпшує відновлення нейронів та міжнейронних зв'язків (Kim G.-H. et al., 2019; Lyu Z. et al., 2018); орієнтин регулює сон, покращує його глибину і якість; гармін усуває больовий спазм м'язів, зменшує нервову відчуття «клубка в горлі»; арибін сприяє зменшенню підвищених показників АТ, ЧСС і вазомоторних симптомів.

Тривале застосування пасифлори знижує рівень стресу, посилює мотивацію до дії й рухову активність, покращує пам'ять і здатність до навчання. Важливо, що в дозі 280-500 мг/добу *Passiflora incarnata* безпечно реалізує протитривожний ефект, покращує когнітивну та психомоторну функції. Досить часто пасифлора використовується в комплексній терапії з бензодіазепінами та опіатами для запобігання виникненню залежності і синдрому відміни.

■ Валеріана (*Valeriana officinalis*; 120 мг) чинить заспокійливий ефект, який посилюється зі збільшенням часу прийому: зниження тривожності через 4 тижні застосування валеріани в дозі 120 мг/добу було зіставним із таким при використанні діазепаму 9,7 мг/добу, проте без виникнення побічних ефектів, притаманних транквілізаторам. Валеріана сприяє покращенню якості сну, розширенню коронарних судин, має вегетостабілізуючу дію.

■ Меліса (*Melissa officinalis*; 80 мг) у високих дозах має заспокійливий вплив і покращує когнітивні функції, сприяє розширенню мозкових судин та поліпшенню в них кровотоку, запобігає раннім пробудженням серед ночі. Меліса чинить позитивний вплив на вегетативні симптоми з боку шлунково-кишкового тракту: нормалізує перистальтику кишечника й процес травлення, сприяє усуненню спазмів шлунка.

■ Магній сприяє релаксації м'язів і зниженню АТ, покращує утворення АТФ у нейронах, чутливість рецепторів до ГАМК, тим самим зменшуючи стомлюваність, дратівливість і занепокоєння; підвищує працездатність.

■ 5-Гідрокситриптофан (5-НТР; 100 мг) – це особливий компонент ПасіВалеМ 5-НТР, незамінний для підтримання настрою й працездатності. Він є попередником серотоніну («гормону радості та щастя») і мелатоніну (регулятора засинання). У разі стресу рівень 5-НТР різко знижується, що провокує погіршення настрою, розвиток тривоги, втоми, агресивної поведінки та безсоння.

5-НТР посилює синтез серотоніну й мелатоніну природним шляхом, завдяки чому покращуються настрої, працездатність і якість сну; 5-НТР також запобігає появі сонливості в денний час, зменшує збудливість нервової системи й вираженість депресивних проявів, знижує інтенсивність болю і кількість тригерних точок за наявності фіброміалгії (Caruso I. et al., 1990), сприяє зниженню потягу до солодкого (до «заїдання стресу»). І що надзвичайно важливо для пацієнтів з астенічною тривогою, 5-НТР, відновлюючи рівень серотоніну в передній частині поясної звивини, не дає зациклюватися на негативі, тривожних думках,

допомагає швидше перемкнутися на позитивне мислення, заспокоїтись і відновитись.

ПасіВалеМ 5-НТР для зменшення тривожності і покращення працездатності вживають 1 р/день у першій половині дня; курс становить від 2 тижнів до 3 місяців. ПасіВалеМ 5-НТР – це сучасний комбінований засіб, котрий допомагає позбутися проявів інтенсивного стресу й втоми, сфокусуватися на позитиві, при цьому не спричиняє надмірної сонливості, що особливо важливо для тривожних пацієнтів з астенією, яким потрібно працювати та підтримувати свої родини в цей буремний час.

«Тривоги – це відсотки, які ми авансом платимо нашим неприємностям», – іронізував американський драматург Вільям Індж. У нинішніх реаліях, коли більшість українців щодня потерпають від тягара тривоги і нервового виснаження, щоб уникнути відтермінованої психогенної депресії, важливо вчасно скоригувати психоемоційні порушення за допомогою дієвих і безпечних у разі тривалого використання засобів, наприклад ПасіВалеМ 5-НТР.

Серед переваг ПасіВалеМ 5-НТР – оптимальний склад, ефективні дозування компонентів, широкий спектр дії, в тому числі покращення когнітивних процесів і працездатності, відсутність денної сонливості.

Підготувала **Олександра Марченко**

3

ПасіВалеМ 5-НТР

Сучасний засіб від стресу!

- Заспокоює¹
- Зберігає активність вдень*
- Сприяє синтезу серотоніну природним шляхом.¹



1 таблетка на добу

Пасифлора 300 мг Магній 100 мг

Валеріана 120 мг Меліса 80 мг

5-Гідрокситриптофан (5-НТР) 100 мг

*Мається на увазі інформація зі статті «Порушення сну: сучасні безпечні та ефективні методи корекції», Здоров'я України, 06.2021. Література: 1. Інструкція з використання дієтичної добавки ПасіВалеМ 5-НТР. Дієтична добавка ПасіВалеМ 5-НТР не змінює здоровий спосіб життя та повноцінне харчування. Повна інформація, в тому числі і застереження щодо споживання, міститься в інструкції з використання. Не є лікарським засобом. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва компанії «Асфарма» в Україні: вул. Лівійна, 17, оф. 510, м. Київ, 03038, тел.: +38 (044) 597 14 47 (46), e-mail: uainfo@asfarma.com, www.asfarma.com.

Asfarma

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



О.М. Радченко

Нервова система як пускова ланка загального адаптаційного синдрому та її стан за умов різних адаптаційних реакцій

Провідною ланкою загального адаптаційного синдрому (ЗАС) є нервова система, яка здійснює регульовальну та контролювальну функції, керує усіма процесами й забезпечує цілісність організму (Olf M. et al., 1999; Haas A. et al., 2022). За класичними уявленнями теорії стресу Г. Сельє (1907-1982 рр.), стрес – це стан фізіологічної або психологічної напруги, зумовлений різноманітними чинниками (соматичними, розумовими, емоційними, зовнішніми чи внутрішніми, частіше – їхньою сукупністю), спрямованими на порушення функцій організму, яких організм намагається уникнути. Залежно від сили чи дози й тривалості дії стресорних факторів стрес-реакція в своєму розвитку може проходити або три послідовні стадії (тривоги, резистентності, виснаження), коли ЗАС набуває характеру руйнівного процесу (дистресу), або тільки дві перші (тривоги та резистентності); тоді формується т. зв. еустрес (позитивний стрес), що, за словами Г. Сельє, сприяє підтриманню і збереженню здоров'я (Selye H., 1977). Крім стресу, описані також адаптаційні реакції орієнтування, спокійної та підвищеної активації, преактивації, неповноцінної адаптації (Радченко О.М., 2004).

Комплексний адаптаційний фактор (сигнали зовнішнього та внутрішнього середовища – фізичні, хімічні, біологічні, психічні, рецепторні тощо) сприймається сенсорними рецепторами периферійної нервової системи, які передають імпульси до стрес-здійснювальної (стрес-реалізувальної) системи (Selye H., 1977). Центрами стрес-здійснювальної системи є нейрони паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, медули, стовбура мозку, які виробляють стимулювальні (кортикотропін-рилізінг-гормон, аргінін-вазопресин, катехоламіни) та гальмівні нейрогормони. Кортикотропін-рилізінг-гормон потрапляє до гіпофіза, де стимулює продукцію адреналокортикотропного гормону (АКТГ), або діє як самостійний нейрогормон реалізації поведінкових та гормональних реакцій на емоційні стреси, а також бере участь у зміні функцій внутрішніх органів й імунної системи. Вазопресин так само стимулює продукцію АКТГ гіпофізом, підвищує активність симпатичної нервової системи, бере участь у захисній агресивній поведінці. Катехоламіни регулюють секрецію кортикотропін-рилізінг-гормона та задіяні в складному нейромедіаторному механізмі контролю продукції, а також вивільнення кортикотропіну аденогіпофізом (Lamotte G. et al., 2021).

Українською важливо, що в людини розвиток стрес-реакції (як і всіх інших адаптаційних реакцій) опосередковується когнітивними оцінками й емоційними реакціями, які виникають у відповідь як на саму адаптаційну реакцію, так і на можливість її активного подолання чи підтримки (Rab S.L. et al., 2021). Суб'єктивний бік функціонального стану в людини стає провідним, а відмінності в особистісних відношеннях та оцінці призводять до того, що в одних і тих же (навіть жорстких) умовах діяльності розвиваються різні функціональні стани, зокрема різні типи загальних неспецифічних адаптаційних реакцій.

На центральному рівні регуляції роботою стрес-здійснювальних систем керують стрес-лімітувальні системи, до яких належать ГАМК-ергічна та опіоїдгергічна системи, субстанція Р, нейропептид Y, оксид азоту. Ці діючі речовини стрес-лімітувальних систем мають гальмівну дію, модифікують секрецію кортиколіберину, АКТГ, обмежують активність симпатoadреналової системи. Пригнічувальна дія гамма-аміномасляної кислоти та опіоїдних пептидів на катехоламінову ланку стрес-реалізувальної системи реалізується не лише в центральній нервовій системі, а й на периферії: рецептори для цих речовин локалізовані на аксонах симпатичних нейронів та у внутрішніх органах, що обмежує ефекти надмірного вивільнення катехоламінів. Доказом тісного зв'язку стрес-реалізувальних та стрес-лімітувальних систем можуть бути дані про те, що в гіпофізі АКТГ і опіоїдні пептиди утворюються зі спільного попередника. Гальмівна субстанція Р утворюється

Таблиця 1. Показники самооцінки психоемоційного стану здорових осіб із різними типами адаптаційних реакцій (бали)

Показник, бал	Тип адаптаційної реакції				
	стрес	орієнтування	спокійна активація	підвищена активація	переактивація
	n=5	n=11	n=27	n=38	n=7
Тривожність	0,8±0,4	-0,3±0,5	-0,4±0,2 ①	-1,1±0,2 ① ②	-1,0±0,4 ①
Активність	0,0±0,3	-1,1±0,4 ①	0,2±0,2 ②	0,6±0,2 ②	-1,4±0,5 ① ② ③
Оптимізм	0,0±0,4	0,5±0,3	1,0±0,2 ②	1,4±0,1 ② ③	1,3±0,3 ②
Сон	0,8±0,4	-0,5±0,4 ①	0,8±0,2 ②	0,8±0,2 ②	1,0±0,7
Апетит	0,4±0,2	0,2±0,2	1,3±0,2 ① ②	1,2±0,2 ① ②	0,3±0,3 ② ③
Працездатність за швидкістю	0,8±0,2	-0,8±0,5 ①	0,2±0,2 ②	0,4±0,1 ②	-0,6±0,5 ① ②
Працездатність за тривалістю	0,0±0,3	-0,2±0,4	0,0±0,2	0,1±0,2	-0,4±0,5
Пригніченість	0,2±0,6	-0,2±0,3	-0,8±0,2	-1,0±0,2 ① ②	-0,1±0,5
Втомлюваність	-0,4±0,5	0,2±0,3	-0,4±0,2	-0,7±0,1 ②	0,6±0,6 ②
Агресивність	0,8±0,5	-0,6±0,4 ①	-0,4±0,2 ①	-0,5±0,1 ①	1,1±0,4 ② ③ ④

Примітки: ① розбіжність істотна порівняно зі стресом; ② з реакцією орієнтування; ③ спокійною активацією; ④ підвищеною активацією.

Таблиця 2. Рівні РТ, ОТ і частота виявлення низьких, середніх та високих їх значень у хворих з різними типами адаптаційних реакцій

Показник	Тип адаптаційної реакції					
	стрес, n=9	орієнтування, n=33	спокійна активація, n=14	підвищена активація, n=14	переактивація, n=4	неповноцінна адаптація, n=5
Індекс адаптації	0,23±0,02	0,37±0,01 ①	0,53±0,01 ① ②	0,67±0,02 ① ② ③	1,46±0,32 ① ② ③ ④	0,71±0,18 ① ② ③
РТ, бали	37,7±4,0	30,9±1,9	31,8±3,5	33,1±3,0	36,2±6,4	38,2±3,3
ОТ, бали	57,3±4,6	46,1±2,1 ①	49,0±3,2	47,1±2,4	58,0±6,4	56,2±3,0 ② ③
РТ низька, %	33±16	54±9	50±13	50±13	50±25	20±18
середня, %	44±16	30±8*	28±12	28±12	25±22	60±22
висока, %	23±14	16±6*	22±11	22±11	25±22	20±18
ОТ низька, %	0±0	4±3	7±7	7±7	0±0	0±0
середня, %	22±14	48±9*	28±12	28±12	25±22	0±0 ② ③ ④
висока, %	78±14*	48±9*	65±13*	65±13*	75±22*	100±0 ② ③ ④

Примітки: ① розбіжність істотна порівняно зі стресом; ② орієнтуванням; ③ спокійною активацією; ④ підвищеною активацією; ⑤ переактивацією; * – істотна розбіжність порівняно з низьким рівнем тривожності.

Таблиця 3. Коефіцієнти лінійної та множинної кореляції РТ та ОТ з кортизолом у хворих з різними типами адаптаційних реакцій

Напрямок зв'язку	Тип адаптаційної реакції					
	Стрес	Орієнтування	Спокійна активація	Підвищена активація	Переактивація	Неповноцінна адаптація
Кортизол – РТ	0,36	-0,17	0,58	-0,12	0,53	-0,25
Кортизол – ОТ	0,17	0	0,44	-0,33	0,70	-0,41
РТ – ОТ	0,74*	0,76*	0,50	0,72*	0,32	0,56
Кортизол – РТ – ОТ	0,74*	0,77*	0,53	0,76*	0,70	0,62

Примітка: * – істотний коефіцієнт кореляції.

в гіпоталамусі й амігдалі, пригнічує функцію нейронів, які продукують кортикотропін-рилізінг-гормон. Оксид азоту блокує вивільнення норадреналіну із симпатичних нейронів та обмежує стресорну вазоконстрикцію. Стрес-лімітувальні структури

отримують також сигнали безпосередньо від гормонів, що циркулюють у крові, про що свідчить наявність на мембранах секреторних нейронів гіпоталамуса рецепторів до гормонів периферійних ендокринних залоз (Lamotte G. et al., 2021).

Стрес-реалізувальні та стрес-лімітувальні системи в своїй співпраці активують основні ендокринні осі формування загальних неспецифічних адаптаційних реакцій: гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну, гіпоталамо-гіпофізарно-соматотропну, а також забезпечують участь імунної системи в регуляції усіх процесів.

Складовою частиною комплексного адаптаційного фактора може бути інформаційний адаптаційний фактор, який зумовлює потребу оцінки якості та кількості цього фактора, а також зіставлення його з попереднім досвідом. Саме тому будь-який психічний чи інформаційний фактор може стати стресором для однієї людини й абсолютно індивідуальним для іншої. Психічний фактор набуває характеру стресора (викликає стрес-реакцію) в тих випадках, коли в результаті індивідуальної психологічної оцінки виникає відчуття загрози чи інша сильна емоція (частіше негативна). Особливе місце займає т. зв. емоційний стрес – загальна системна реакція на вплив факторів інформаційної природи. Терміном емоційного стресу називають тривогу, конфлікт, психічний розлад, що розвиваються в людини, коли вона переживає реальні та психологічно складні ситуації, які не вирішуються. Психологічні стреси, пов'язані з затримкою зовнішніх проявів (страх, тривога, депресія), залежать від секреції адреналіну, тоді як психологічні стреси з вираженими зовнішніми проявами (агресія, гнів) – від секреції норадреналіну. Однак не виявлено прямих кореляцій між властивостями психіки чи рисами особистості, а також між добовим рівнем кортизолу, що свідчить про складний автономний характер зв'язків нервової та ендокринної систем.

Головною детермінантою психоендокринної відповіді є суб'єктивне сприйняття будь-якої ситуації, оскільки психоемоційні та фізіологічні реакції становлять одне ціле. Автор моделі розвитку стресу R.S. Lazarus (1922-2002 рр.), запропонованої у 1989 р., вважав, що загалом процес адаптації визначається механізмами психологічного захисту індивіда, а розвиток стресу опосередковується когнітивними оцінками й емоційними реакціями на психосоціальну ситуацію та здатністю їх активного подолання. Також запропоновано декілька моделей виникнення хвороб на тлі стресу – модель L. Sternbach (1966 р.) і R. Lachman (1972 р.). Зокрема, за моделлю L. Sternbach (1908-2005 рр.), кожен індивід має аналогічні стереотипи психофізіологічних реакцій у відповідь на різні стимули, які часто збуджують певний орган, що порушує його гомеостаз або функції та призводить до розвитку хвороби. За моделлю R. Lachman, існує поведінкова інтерпретація психосоматичних хвороб, а втягнення тієї чи іншої системи організму до патологічного процесу залежить від сукупності генетичних та зовнішніх факторів, реактивності органа й, ймовірно, метаболічної активності.

Одним з основних компонентів забезпечення кожної загальної адаптаційної реакції можна вважати **вегетативну нервову систему**, яка здійснює підтримку гомеостазу як адекватного параметра внутрішнього середовища й об'єднує, крім вегетативного нервового апарату (сегментарного та надсегментарного), сукупність гуморально-гормональних регуляторних механізмів і фізико-хімічне середовище організму (Mueller B. et al., 2022). Вегетативну рівновагу не можна розглядати як незмінну величину, оскільки це стан, який постійно змінюється, має свій власний ритм, характеризується безперервною зміною симпатичної та парасимпатичної активності. Відомо, що в процесі важкої фізичної праці на початку тижня переважає активність симпатичної ланки, а наприкінці – парасимпатичної (Weissman D.G. et al., 2021).

У кожній адаптаційній реакції, у т. ч. і в стресі, виокремлюються декілька клінічних субсиндромів: емоційно-поведінковий, вегетативний, когнітивний, соціально-психологічний. Вегетативний синдром зумовлює клінічні прояви астенії (почуття загальної слабкості, зниження працездатності, втомлюваність), може виникати як при соматичних хворобах, так і за умов фізичної або психічної перенапруги. Встановлено, що симпатoadrenalова система по-різному реагує на один і той самий фактор: зокрема, тренуваність та успішна адаптація

супроводжувалися активацією дофамінергічної системи, нетренованість і зрив адаптації – посиленням виділення адреналіну, а також норадреналіну (Weissman D.G. et al., 2021).

Діяльність вегетативної нервової системи тісно пов'язана з імунною системою та цитокиновим балансом (Black P.H., 1994; Mueller B. et al., 2022). Описано, що в хворих з вегетативною ейтонією зміни імунних показників були меншими, ніж при вегетативному дисбалансі (Ray A. et al., 2017). Вегетативна нервова система регулює діяльність систем кровообігу й дихання, процеси теплопродукції та тепловіддачі, об'єм і склад крові, а також низку інших важливих функцій організму. Крім того, гострий психологічний стрес затримує активне вивільнення цитокинів у відповідь на запалення, а симпатична нервова система регулює вивільнення активатора тканинного плазміногена клітинами судин (Black P.H., 1994). Активація симпатoadrenalової системи спричиняє підвищення периферійного судинного опору, показників діастолічного артеріального тиску, зменшення пульсового артеріального тиску, ударного та хвилинного об'ємів крові (Weissman D.G. et al., 2021).

Власні результати

Проведено самооцінку психоемоційного стану у 88 здорових осіб віком 22 ± 2 роки з оцінкою тривожності, активності, оптимізму, працездатності, пригніченості, втомлюваності, агресивності, сну й апетиту в градації від +3 до -3 балів. Для визначення тривожності проведено тест Спілбергера – Ханіна 79 хворим із патологією внутрішніх органів, що оцінює реактивну тривожність (РТ) як стан та особистісну тривожність (ОТ) як рису. Вегетативний тонус оцінений у 56 хворих за анкету С.М. Пухлика (1998) за клінічними симптомами переваги симпатичного чи парасимпатичного відділів вегетативної системи.

Аналіз граф самооцінки психоемоційного стану молодих здорових осіб показав, що за відсутності стресогенної ситуації найчастіше спостерігалися реакції спокійної ($32 \pm 5\%$) та підвищеної активації ($43 \pm 5\%$), тоді як несприятливі реакції дистресу (стрес і переактивація) зустрічалися в 5 разів рідше (5 ± 2 та $8 \pm 3\%$; усі $p < 0,05$); реакція орієнтування була виявлена в $12 \pm 3\%$, а неповноцінна адаптація не зустрічалася взагалі. Максимальна тривожність серед обстежених спостерігалася при стресі (рис. 1а), вона була істотно вищою, ніж при спокійній та підвищеній активації й переактивації. Стрес супроводжувався зменшенням активності, появою песимізму, пригніченості, дратівливості, досить вираженою агресивністю (табл. 1). Однак працездатність за швидкістю в цій групі була максимальною порівняно з іншими типами адаптаційних реакцій, що, ймовірно, пов'язано з мобілізацією адаптивних можливостей організму та біологічним значенням стресу як відповіді на подразники сильної дії, коли реакція має бути швидкою.

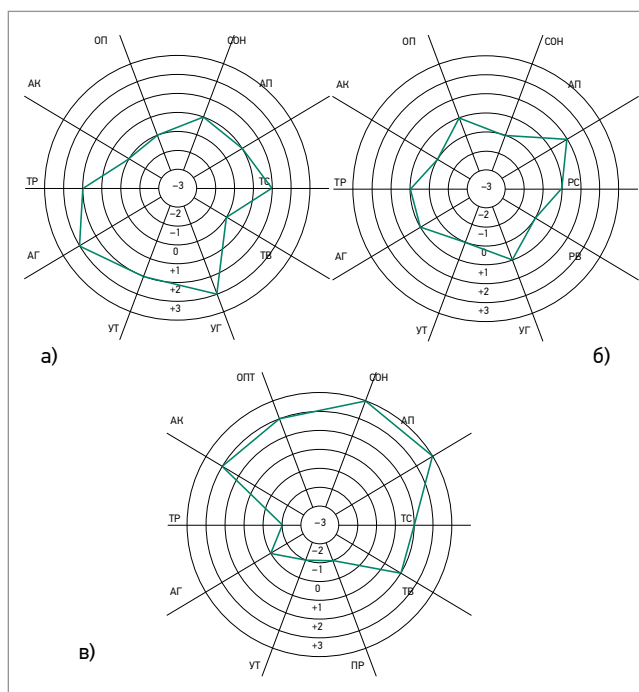


Рис. 1. Графи психоемоційної оцінки:
а) з реакцією стресу;
б) з реакцією спокійної активації;
в) з реакцією підвищеної активації

На відміну від стресу реакція орієнтування характеризувалася зменшенням активності, агресивності, дратівливості, погіршенням сну та нездатністю працювати тривалий час безперервно. В осіб із реакцією спокійної активації істотно зменшилися показники тривожності й агресивності, збільшився оптимізм, покращився апетит (рис. 1б), а на відміну від орієнтування значно більшою була активність, що супроводжувалося покращенням сну та апетиту. За підвищеної активації спостерігався мінімальний рівень тривожності, що може свідчити про реальну активацію адаптаційних механізмів організму, а також максимальні рівні активності, оптимізму та працездатності за тривалістю, тоді як мінімальними були втомлюваність, пригніченість й агресивність (рис. 1в). Реакція переактивації характеризувалася низьким рівнем тривожності, однак на відміну від підвищеної активації істотно зменшилася працездатність за швидкістю, погіршився апетит, була мінімальна активність та максимальна агресивність й втомлюваність.

Результати тесту Спілбергера – Ханіна показали, що простежується чітка тенденція до збільшення тривожності при стрес-реакції та неповноцінній адаптації, тоді як мінімальною РТ виявилася за умов орієнтування й реакції спокійної активації. Параметри ОТ при різних реакціях мали значні коливання, однак низький рівень ОТ зустрічався за всіх типів адаптаційних реакцій значно рідше, ніж середній та високий. ОТ була максимальною в разі стресу, переактивації та неповноцінної адаптації (істотно більшою, ніж при орієнтуванні й переактивації) (табл. 2).

Параметри РТ та ОТ були досить тісно пов'язані з індексом адаптації (відношення лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофілів), причому сила зв'язків з ОТ була завжди більшою, ніж з РТ, отже, ОТ тісніше сполучена з типом утвореної загальної адаптаційної реакції. Максимальна сила сукупного кореляційного зв'язку була виявлена за умов стрес-реакції. Обернений характер зв'язку свідчить, що з поглибленням стресу і зменшенням індексу адаптації зростають рівні РТ та ОТ. Спокійна активація характеризувалася слабкими прямими зв'язками індексу адаптації з рівнями тривожності (рис. 2). У хворих з реакцією переактивації напрямок зв'язків був таким самим, однак більшим за силою, а в пацієнтів із реакціями орієнтування та підвищеної активації кореляції були відсутні.

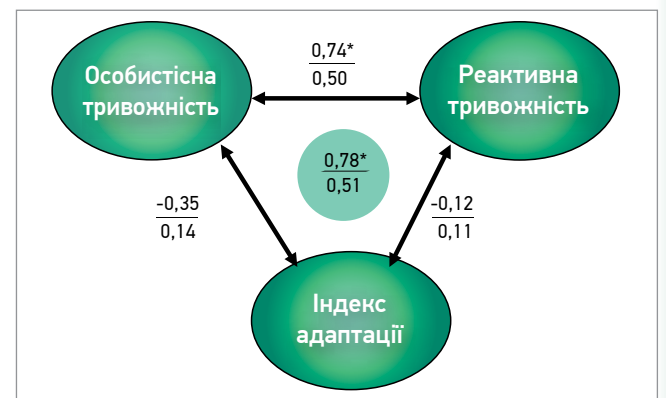


Рис. 2. Взаємозв'язок індексу адаптації, РТ та ОТ при стресі (чисельник) і спокійній активації (знаменник)

Примітки: в центрі – коефіцієнти множинної сукупної кореляції; * – істотний коефіцієнт кореляції.

Тіснішими виявилися зв'язки обох видів тривожності з рівнем кортизолу крові (табл. 3). РТ найтісніше була пов'язана з кортизолом за умов реакції спокійної активації та переактивації, тобто зростання тривожності супроводжується збільшенням кортизолу. Обернені зв'язки РТ із кортизолом були виявлені при адаптаційних реакціях орієнтування, підвищеної активації та неповноцінної адаптації.

Ми вивчили також кореляційні зв'язки РТ та ОТ із рівнем гормонів щитоподібної залози й тиреотропним гормоном (ТТГ) гіпофіза. Можна відмітити, що при реакціях орієнтування та спокійної активації напрямки зв'язків тривожності з гормонами щитоподібної залози з одного боку та ТТГ гіпофіза з іншого боку були завжди протилежними за знаком, а ОТ мала такі самі напрямки кореляцій, як і РТ, що може свідчити про нормальне збалансоване функціонування нейроендокринної взаємодії. Натомість при реакції переактивації спостерігалася розбалансованість зв'язків РТ та ОТ.

Продовження на стор. 43.

Відновлення рівня ГАМК як перспективна терапія посттравматичного стресового розладу

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – це психіатричний синдром, який розвивається після жахливих і небезпечних для життя подій, у т. ч. військових дій, дорожньо-транспортних аварій, нещасних випадків, фізичного та сексуального насильства. Синдром характеризується повторним переживанням травматичної події, нав'язливими спогадами та нічними жахами, униканням нагадувань про пережите, а також підвищеною пильністю травмованої особи щодо потенційних загроз в оточенні [1].

Рівень поширеності ПТСР оцінюється в 7-8% у загальній популяції, хоча оцінки різняться залежно від типу травми та демографічних характеристик. Зокрема, поширеність ПТСР є вищою серед осіб, які зазнали впливу бойових дій: 12-20% [1]. В українській популяції тягар травматичних обставин наразі складно переоцінити. З огляду на масштаб воєнних дій можна очікувати тисяч нових випадків розладів, пов'язаних з пережитим стресом, як серед цивільних, так і серед військових.

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), стани та розлади, пов'язані з реакцією на стрес, кодуються так [2]:

- ▶ гостра реакція на стрес, ГРС (F43.0);
- ▶ ПТСР (F43.1);
- ▶ розлади адаптації (F43.2):
 - короткочасна депресивна реакція (F43.20);
 - пролонгована депресивна реакція (F43.21);
 - змішана тривожна та депресивна реакція (F43.22);
 - з переважанням емоційних порушень (F43.23);
 - з переважанням порушень поведінки (F43.24);
 - змішаний розлад емоцій та поведінки (F43.25);
 - інші реакції на тяжкий стрес (F43.8);
 - реакція на тяжкий стрес, неуточнена (F43.9).

ГРС – тимчасовий розлад, який розвивається в людини без будь-яких інших проявів психічних розладів у відповідь на фізичний або психічний стрес; зазвичай минає за декілька годин або днів.

ПТСР – відтермінована чи затяжна реакція на стресогенну подію або ситуацію, винятково загрозливого чи катастрофічного характеру, що може зумовити дистрес майже в кожного.

Ключова відмінність полягає у тривалості симптомів: ГРС діагностують у період від 2 днів до 1 міс після впливу травматичної події, тоді як ПТСР – протягом щонайменше 1 міс після травматичної події, після латентного періоду чи після ГРС [2].

Типовий перебіг ПТСР розпочинається з розвитку симптомів протягом 6 міс із початку травматичної події, хоча може статися затримка дебюту. Якщо симптоми зберігаються >3 міс, установлюється діагноз хронічного ПТСР, пов'язаного з низкою несприятливих довготривалих наслідків для здоров'я, в т. ч. хворобами серця, ожирінням, зловживанням алкоголем [1]. У більшості випадків пацієнти одужують, але інколи хвороба триває протягом багатьох років після катастрофи та переходить у хронічну зміну особистості [2].

Основні симптоми, за якими можна розпізнати ПТСР [2]:

- повторне переживання – нав'язливі тривожні спогади про травматичну подію, нічні жахи, соматичні реакції (прискорене серцебиття та паніка) при нагадуванні про травматичну подію;
- уникання – уникнення занять, місць, думок, почуттів або розмов, пов'язаних з подією;
- емоційне заціпеніння – обмежені емоції, втрата інтересу до звичайної діяльності, відчуття відстороненості від інших;

- надмірне збудження – безсоння, дратівливість, труднощі з концентрацією уваги, надмірна настороженість.

Емоційне переживання психологічної травми може мати довгострокові когнітивні наслідки. Характерними ознаками ПТСР є порушення процесів пам'яті, уваги, планування та вирішення проблем. Когнітивні теорії ПТСР підкреслюють взаємодію між емоціями та когнітивними функціями. Ці теорії стверджують, що психопатологія виникає, коли емоційний стрес змінює роботу нейронних мереж, і мають значний вплив на сучасні підходи до лікування [1].

Емоції та когніції: патологічні ролі за ПТСР

Добре відомо, що емоційно забарвлена інформація запам'ятовується набагато краще, ніж нейтральна. Згідно з когнітивною теорією розвитку ПТСР, після перенесеної травматичної події ресурси обробки інформації переважно виділяються на повторне переживання страху, а також виявлення та інтерпретацію нових загроз в оточенні. Внаслідок цього навіть нешкідливі подразники можуть сприйматися травмованою особою як загрозливі. З іншого боку, за нестачі ресурсів у центральній нервовій системі звукується увага до інших когнітивних операцій, починаються проблеми з пам'яттю, виконавчими функціями [1].

Характерним феноменом при ПТСР є «тунельна пам'ять», коли травмована особа найкраще запам'ятовує центральні об'єкти та ознаки, безпосередньо пов'язані з травматичною подією, але при цьому дуже погано відтворює контекстну інформацію і специфічні деталі. В осіб із ПТСР спогади, пов'язані з травмою, постійно проникають до свідомості, їх складно ігнорувати. Предмети та ознаки, які нагадують про травматичні події, відволікають увагу від сьогоденних завдань, викликають занепокоєння і тривогу [1].

Когнітивні порушення заважають залученню осіб із ПТСР до ефективних методик надання психологічної допомоги. Наприклад, адекватна виконавча функція необхідна для того, щоб отримати користь від втручань, заснованих на когнітивному контролі емоцій і зміні дезадаптивних думок та поведінки на адаптивні. Отже, дефіцит виконавчої функції або неефективне гальміне підключення нейронної мережі, що лежить в основі, може знизити ефективність орієнтованих на травму та заснованих на доказах втручань за ПТСР [1].

Десятиліття досліджень з використанням різноманітних психологічних тестів і методичних підходів свідчать на підтримку когнітивних моделей ПТСР. Останні досягнення в галузі функціональної нейровізуалізації, що дають змогу прослідкувати активацію нейронних мереж у режимі реального часу, також підтверджують вплив емоцій на когнітивну сферу, а також, навпаки, в осіб із ПТСР. Так, було встановлено, що перевага емоцій над пам'яттю реалізується зокрема за рахунок взаємодії мигдалини з гіпокампом. Відповідно до гіпотези модуляції, емоційні події запам'ятовуються краще за нейтральні через вплив мигдалини (центру страху та агресії) на інші медіальні структури лобної частки, зокрема гіпокамп. Ця гіпотеза

знайшла підтвердження в дослідженнях із застосуванням функціональної магнітно-резонансної томографії [1].

Одним із дезадаптивних наслідків ПТСР є погіршення робочої пам'яті. Робоча пам'ять визначається як збереження та маніпулювання інформацією в тимчасовому сховищі для виконання повсякденних задач. Важливо, що робоча пам'ять має невеликий обсяг, тому люди можуть одночасно працювати з досить обмеженою кількістю інформації. Наслідок впливу негативних емоцій на цю обмежену ємність полягає у тому, що нав'язливі думки та спогади про травму можуть зменшити здатність індивіда зберігати інформацію, відповідну сьогоденній меті діяльності. Дефіцит робочої пам'яті в пацієнтів із ПТСР був продемонстрований у тестах як із вербальними, так і візуальними стимулами. Дослідження нейровізуалізації дозволяють припустити, що в основі порушення збереження інформації в операційній пам'яті в результаті емоційного відволікання лежать два протилежні порушення – гіперактивність у мережі емоційної обробки (в т. ч. такі регіони, як мигдалина, венролатеральна префронтальна кора та медіальна префронтальна кора головного мозку) та гіпоактивність у дорсальній мережі виконавчих функцій (у т. ч. такі регіони, як тильна латеральна префронтальна кора, тім'яна кора) [1].

Когнітивний контроль емоцій як підхід до лікування ПТСР

Коли протягом життя відбуваються тривожні події, люди часто застосовують різні стратегії, щоб впоратися з негативними емоціями. Виокремлюють дві основні стратегії захисту: змінити своє емоційне переживання подій або змінити вплив емоційного стимулу на когнітивне функціонування. Люди можуть здійснювати когнітивний контроль над емоціями (переосмислення, зміна ставлення) для досягнення бажаного ефекту й адаптації у подальшому житті. Крім того, стратегії когнітивного контролю можна використовувати для покращення продуктивності пам'яті чи придушення небажаних спогадів. Така навмисна модуляція емоцій слугує для управління відволіканнями та допомагає людям залишатися зосередженими на цілеспрямованій поведінці. Когнітивно-поведінкові інтервенції навчають пацієнтів здійснювати більший контроль над емоціями за допомогою спеціальних вправ, альтернативних способів мислення про негативну ситуацію. Ці втручання не тільки зменшують симптоми, а й покращують когнітивні функції [1]. Хоча докази обмежені, деякі дослідження підтверджують ефективність когнітивно-поведінкової терапії щодо нормалізації когнітивних функцій у пацієнтів у певних ділянках. Сазерленд і Брайант [3] повідомили про покращення специфічності автобіографічної пам'яті при ПТСР після лікування. За результатами двох досліджень повідомлено про покращення емоційних показників тесту Струпа в пацієнтів порівняно з контрольною групою після психосоціального втручання [4, 5].

Психофармакотерапія також може безпосередньо впливати на нейронні мережі,

отже, пригнічувати вплив емоцій на когнітивні функції. Наразі медикаментозна терапія ПТСР знаходиться в стадії розробки та базується на сучасних уявленнях про роль різних нейромедіаторних систем у відповідь на стрес.

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) як маркер ПТСР і терапевтична мішень

Клінічна симптоматика тривожних розладів, пов'язаних зі стресом, спричинена довготривалою дисфункцією систем гальмівної та збудливої нейротрансмісії. ГАМК і глутамат є важливими нейромедіаторами, які тісно пов'язані з функціонуванням нейронів загалом і з емоційною пам'яттю при тривожних розладах зокрема [6].

ГАМК – основний гальмівний нейромедіатор мозку; чинить помітний вплив на адренергічні реакції під час сильного стресу та може відігравати ключову роль у відновленні післястресової події. Низький рівень цього нейромедіатора асоціюється з алкогольною залежністю, депресією та порушеннями сну, а також спостерігаються в людей з ПТСР. Особи з низьким рівнем ГАМК у плазмі крові є вразливішими до гострого ПТСР. За даними нейровізуалізаційних досліджень, концентрації ГАМК і глутамату (а також щільність й активність відповідних їм рецепторів і білків-транспортерів) були пов'язані з розладами настрою та дисфункціями пам'яті [6, 7].

Протонна магнітно-резонансна спектроскопія мозку (1H MRS) з використанням сильних статичних магнітних полів дозволяє вимірювати регіональну концентрації ГАМК і глутамату безпосередньо в тканинах мозку in vivo. Dieter J. Meyerhoff і співавт. [8] досліджували, чи пов'язаний ПТСР із низьким рівнем ГАМК у мозку та чи спричинене зниження рівня ГАМК поганою якістю сну. 27 пацієнтів із ПТСР і 18 посттравматичних контрольних осіб без ПТСР було набрано для участі в дослідженні з резерву армії США, національної гвардії та психіатричних клінік. Методом 1H MRS із напруженістю магнітного поля 4 Тл вимірювали інтенсивність спектрів ГАМК у трьох ділянках кори головного мозку. В результаті в тім'яно-потиличній і скроневій корі ПТСР(+)-учасники мали нижчу концентрацію ГАМК, ніж ПТСР(-)-учасники. Як і очікувалося, ПТСР(+)-учасники мали вищі оцінки симптомів депресії та тривоги, а також вищий індекс тяжкості безсоння (ISI). Вищий ISI корелював із нижчим рівнем ГАМК і вищим рівнем глутамату в тім'яно-потиличній корі та мав тенденцію до кореляції з нижчим рівнем ГАМК у передній поясній частині. Зв'язок між низькою тім'яно-потиличною концентрацією ГАМК і діагнозом ПТСР був цілковито опосередкований тяжкістю безсоння. Вчені дійшли висновку, що низька концентрація ГАМК у мозку є характерною рисою ПТСР. Низький рівень ГАМК, пов'язаний із поганою якістю сну, узгоджується з теорією гіперзбудження в патогенезі безсоння та ПТСР [8]. Ці висновки мають значення для розробки підходів до лікування ПТСР.

Наближенням до клінічної практики є плазмовий рівень ГАМК. У людини рівень ГАМК у плазмі крові стабільний у часі і, ймовірно, генетично зумовлений (з автосомно-рецесивним типом наслідування). В осіб із генетично низькими запасами ГАМК регуляція гіперадренергічної відповіді на стрес може бути швидко переважана. Згідно з гіпотезою Натта, це може підвищити вплив емоцій на кодування пам'яті [9].

В дослідженні Guillaume Vaiva та співавторів [6] вимірювали рівень ГАМК у плазмі крові в 78 постраждалих в дорожньо-транспортних пригодах. Пацієнтів оцінювали на ПТСР і великий депресивний розлад через 6 тиж і через 1 рік після травми. В результаті і через 6 тиж, і через 1 рік середні рівні ГАМК були значно нижчими серед суб'єктів, які відповідали всім або майже всім критеріям ПТСР, порівняно з тими учасниками, котрі не мали ПТСР. Серед пацієнтів, які відповідали критеріям ПТСР через 6 тиж, у 75% відзначалося відновлення рівня ГАМК до показників >0,20 ммоль/мл. Підвищення рівня ГАМК мало захисний вплив: ці пацієнти не відповідали критеріям ПТСР через 1 рік. І навпаки, серед хворих, у яких рівень ГАМК залишався <0,20 ммоль/мл, 80% відповідали всім або майже всім критеріям ПТСР через 1 рік. Окрім того, в пацієнтів із низькими рівнями ГАМК була вища частота розвитку депресивного розладу.

Отже, рівень ГАМК у плазмі крові >0,20 ммоль/мл свідчить про нижчу ймовірність хронізації ПТСР і може бути маркером одужання від травми. Спонтанне одужання від ПТСР часто відбувається впродовж року після травми. Із клінічного погляду рівень ГАМК може бути надзвичайно корисним, щоб передбачати з достатньою точністю те, які пацієнти ризикують мати хронічний ПТСР і потребуватимуть додаткових методів лікування [6].

Arditte Hall і співавторів [10] у попередньому дослідженні перевірили, чи відрізняються рівні ГАМК у плазмі між жінками із ПТСР і здоровими жінками, які зазнали травми. 30 учасників надали зразки плазми протягом 2 фаз менструального циклу: ранньої фолікулярної фази та середини лютеїнової фази. Під час кожної фази кров брали після 45 хв відпочинку та після легких і помірно стресових психофізіологічних завдань. Рівні ГАМК у плазмі вимірювали методом мас-спектрометрії. Жінки з діагнозом ПТСР і без нього не мали статистично значущих відмінностей за рівнями ГАМК у плазмі. Проте в аналізі, що враховував тяжкість симптомів ПТСР як безперервну змінну, спостерігався позитивний зв'язок на рівні тенденції між серйознішими симптомами ПТСР і вищими рівнями ГАМК у плазмі крові в 4 заборах крові (p=0,06). В аналізах, які окремо досліджували кластери симптомів ПТСР за класифікацією DSM-IV, симптоми дисфорії (коливання настрою, що не відповідають критеріям манії або депресії) були позитивно та суттєво пов'язані з рівнем ГАМК у плазмі (p=0,03). Подібним чином спостерігався позитивний зв'язок на рівні тенденції між симптомами кластера уникнення та рівнем ГАМК у плазмі (p=0,06). Рівні ГАМК у плазмі крові не змінювалися під впливом експериментально зумовленого стресу та не залежали від фази менструального циклу. Автори дійшли висновку, що порушення регуляції ГАМК може бути нейробіологічним маркером та/або потенційною мішенню лікування для жінок із симптомами ПТСР, що характеризуються виразною дисфорією і симптомами уникнення [10].

Можливості фармакологічної корекції рівня ГАМК

Згідно із сучасними концепціями лікування, які зокрема відображені у вітчизняному клінічному протоколі надання медичної допомоги при ПТСР (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 121 від 23.02.2016 р.), фармакотерапію за ПТСР не слід розглядати як рутинну терапію першого ряду замість психотерапії та психокорекції, сфокусованих на травмі. Проте вищезазначені дослідження [6, 8, 10] відкривають перспективу застосування препаратів ГАМК із метою відновлення фізіологічного рівня цього нейромедіатора в гальмівних нейронних мережах, що може нормалізувати реакцію на стрес і допомогти полегшити симптоми ПТСР.

В Україні препарат для відновлення рівня ГАМК представлений вітчизняним виробником ТОВ «Фарма Старт» під назвою Біфрен®. Активна речовина – фенібут; є похідним ГАМК і фенілетиламіну. На відміну від численних присутніх на ринку дієтичних добавок із ГАМК, Біфрен® має статус лікарського засобу, тобто містить активну речовину фармацевтичної якості. Згідно з інструкцією для медичного застосування, домінуючою є його антигіпоксична й антиамнестична дія. Має транквілізуювальні властивості, стимулює пам'ять і навчання, підвищує фізичну працездатність; усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх і поліпшує сон; помітно зменшує прояви астенії, судинні та вегетативні симптоми, в т. ч. головний біль, відчуття

тяжкості в голові, порушення сну, дратівливість, емоційну лабільність, підвищує розумову працездатність. На відміну від транквілізаторів під впливом препарату Біфрен® поліпшуються психологічні показники (увага, пам'ять, швидкість і точність сенсорно-моторних реакцій).

Біфрен® показаний для лікування астеничних та тривожно-невротичних станів (емоційна лабільність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги), в разі відчуття неспокою, страху, тривожності, а також за невроту нав'язливих станів. У дітей препарат застосовується при таких розладах, як заїкання, енурез, тики; в людей літнього віку – в разі порушеннях сну. Крім того, Біфрен® може застосовуватися для профілактики стресових

станів, перед операціями чи болісними діагностичними дослідженнями, а також як допоміжний засіб під час лікування абстинентного синдрому за алкоголізму.

З огляду на вищезазначені ролі ГАМК і когнітивних функцій у реалізації відповіді на стрес та відновленні після стресу пацієнти із ПТСР можуть отримати від прийому препарату Біфрен® подвійний ефект: вплив на патофізіологічний механізм стресового розладу (низькі рівні ГАМК) і покращення когнітивних функцій, що допомагає швидше подолати симптоми ПТСР і адаптуватися в подальшому житті.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

UA-BIFR-PIM-122022-078



Біфрен®

СПОКІЙ ЗА ЯСНОЇ ГОЛОВИ

ЗАСПОКОЮЄ

Усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх¹

ПОКРАЩУЄ РОБОТУ МОЗКУ

Стимулює пам'ять та розумову діяльність. Не викликає в'ялості та сонливості¹



Спосіб прийому:
По 1-2 капсули 3 рази на день¹

1. Адаптовано з інструкції для медичного застосування лікарського засобу БІФРЕН®.

UA-BIFR-PIM-122022-077

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація міститься в інструкції з медичного використання препарату. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. **Біфрен.** Фенібут, капсули. Психостимулятори та ноотропні засоби. **Показання.** Астенічні та тривожно-невротичні стани (емоційна лабільність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги), неспокій, страх, тривожність, невроту нав'язливих станів. **Спосіб застосування та дози.** При астеничних та тривожно-невротичних станах дорослим: призначати по 250–500 мг 3 рази на добу. Вищі разові дози: для дорослих – 750 мг, пацієнтам літнього віку – 500 мг. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зменшенні дози, вираженість побічної дії зменшується). З боку шлунково-кишкового тракту: нудота (на початку лікування), блювання, діарея, біль в епігастральній ділянці. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри. Без рецепта. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт». Представник в Україні: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, 6. 8. Р.П. № UA/12087/01/01

 **acino**

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія: оновлений погляд на можливість сучасної підтримувальної терапії

2022 рік, що триває, став часом великих змін не тільки у світовій політиці, соціальному устрої, а й у медичній сфері: зміни торкнулися Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) – 1 січня почалася ера застосування оновленої версії 11-го перегляду. У МКХ-11 з'явився новий блок «Церебральна ішемія», котрий включає транзиторні ішемічні атаки, церебральні ішемічні інсульти, інші визначені та невизначені випадки церебральної ішемії, які раніше кодувалися в різних розділах МКХ-10. Також представлено нову рубрику «Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» (8B24), котра описує ураження головного мозку внаслідок комбінованого впливу гіпоксії й ішемії та підкреслює патофізіологічну значущість аноксії, гіпоксії у формуванні церебральної патології. Саме ця нозологічна форма відповідає терміну «хронічна ішемія мозку», який раніше застосовувався в МКХ-10. Отже, настав час по-новому формулювати клінічний діагноз і кодувати його.

Особливості патогенезу

Незмінними залишилися уявлення щодо патогенезу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ), у виникненні якої значну увагу приділяють атеросклеротичному ураженню судин, ендотеліальній дисфункції (ЕД), ушкодженню мембран нервових клітин, зміні вмісту провідних нейромедіаторів (холін, ацетилхолін), артеріальній гіпертензії, порушенню мікроциркуляції. Основними ланками патогенезу ГІЕ є порушення функціонування ендотелію,

падіння вмісту оксиду азоту (NO), утруднення вазодилатації, активація нейрозапалення, пошкодження мембран нервових клітин, нейродеструкція, виникнення неврологічного дефіциту / когнітивних порушень (Fan M. et al., 2021) із подальшим замкненням патогенетичного ланцюга та розвитком так званого хибного кола.

ЕД, зокрема церебральна, вважається важливим біомаркером ішемічної цереброваскулярної патології та ГІЕ (Karlsson W. et al., 2017). Явища недостатньої ендотеліальної вазодилатації зафіксовано в осіб похилого

віку, у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, транзиторну ішемічну атаку, а також у пацієнтів із лейкоареозом (Karlsson W. et al., 2017). Лейкоареоз являє собою звичайний процес старіння головного мозку, він супроводжується появою вогнищ у білій речовині, формування котрих асоційовано з розвитком деменції й інших нейродегенеративних захворювань (Calabro R. et al., 2013). Доведено, що зниження вмісту циркулювального NO, порушення вазодилатації відіграє значну роль у розвитку великого депресивного розладу (ВДР), шизофренії, тривожних і афективних розладів, когнітивного зниження, а також сприяє активації тромбоцитів, посилює ЕД та підвищує вміст прозапальних цитокінів (Fan M. et al., 2021).

на мітохондріальну енцефалопатію (Rodan L. et al., 2020). Призначення L-аргініну протидіє розвитку когнітивних порушень в ослаблених літніх пацієнтів із гіпертонією (рис. 1), сприяє поліпшенню показників тесту Монреальської когнітивної оцінки (MoCA) та зменшенню мітохондріального окислювального стресу в ендотелії (Mone P. et al., 2022).

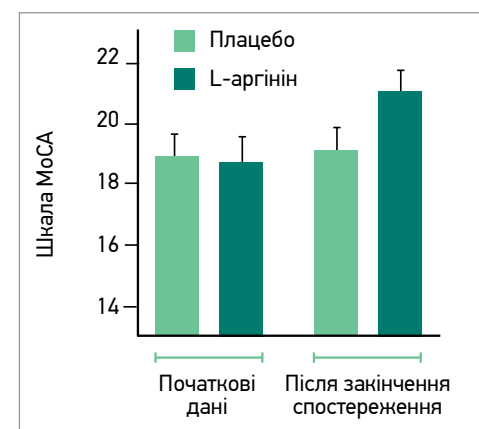


Рис. 1. Динаміка значень шкали MoCA на тлі лікування L-аргініном літніх пацієнтів із гіпертонією (за P. Mone et al., 2022)

Можливості терапевтичної корекції

L-аргінін

Одним зі способів розірвання описаного хибного кола є відновлення стану та функції судинного ендотелію за допомогою природної напіввезамінної амінокислоти – L-аргініну, який використовується організмом для синтезу ендогенного NO (Adebayo A. et al., 2021). Значні зміни метаболізму L-аргініну з розвитком абсолютного/відносного дефіциту цієї амінокислоти спостерігають у разі ГІЕ, судинних церебральних катастроф (Mader M. et al., 2022). Зниження вмісту L-аргініну у хворих на ВДР підтверджують M. Fan і співавт. (2021). Доведено, що відновлення рівня L-аргініну сприяє підвищенню енергетичних запасів у мітохондріях і відновленню їхньої функції, інгібуванню синтезу реактивних форм кисню та процесів апоптозу, зниженню ЕД, активації синтезу білка, покращенню стану хворих (Rodrigues-Krause J. et al., 2018).

Доведено, що 24-місячний прийом L-аргініну (6 г/добу) асоціюється з покращенням когнітивних функцій, поліпшенням ходи в осіб із лейкоареозом (Calabro R. et al., 2013), а 6-тижневий курс перорального L-аргініну (100 мг/кг 3 р/добу) дає змогу нормалізувати церебральний кровообіг, вибірково підвищити цереброваскулярну реактивність у хворих

Останнім часом висловлюються думки, що призначення L-аргініну хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) дасть змогу вірогідно зменшити ЕД, покращити вищі нервові функції та мінімізувати когнітивні порушення (Adebayo A. et al., 2021).

Цитиколін

Іншим способом подолання хибного кола при ГІЕ може бути відновлення цілісності нервових клітин та інгібування нейрозапалення. Із цієї метою експерти міжнародного рівня пропонують використовувати цитиколін – природну ендогенну хімічну сполуку, яка має комплексні нейропротекторні властивості завдяки наявності двох важливих складових компонентів: амінокислоти цитидин і холіну – вітаміну B₄ (Jasielski P. et al., 2020).

Будучи проміжним продуктом біосинтезу фосфатидилхоліну та сфінгомієліну, цитиколін посилює синтез цитидину, підвищуючи вміст фосфатидилхоліну в нервових клітинах і відновлюючи їхні пошкоджені мембрани, й одночасно інгібує активацію фосфоліпази A1 (Jasielski P. et al., 2020),

НЕЙРОЦИТИН® С

20 ДНІВ ТЕРАПІЇ

ЩОБ «ПОТІМ» НЕ ПЕРЕЙШЛО В «НІКОЛИ»

- Відновлення когнітивних функцій хворих
- Покращення пам'яті, концентрації, уваги
- Усунення головних болей, запаморочення
- Стабілізація емоційного стану

НАЙБІЛЬШИЙ оральний розчин цитиколіну 200 мл – сприяє дотриманню курсу терапії!

1. Згідно з даними аналітичної системи Proxima Research станом на серпень 2022 року. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією. Препарат має протипоказання. Даний матеріал призначений для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів.

ЮРІЯ-ФАРМ

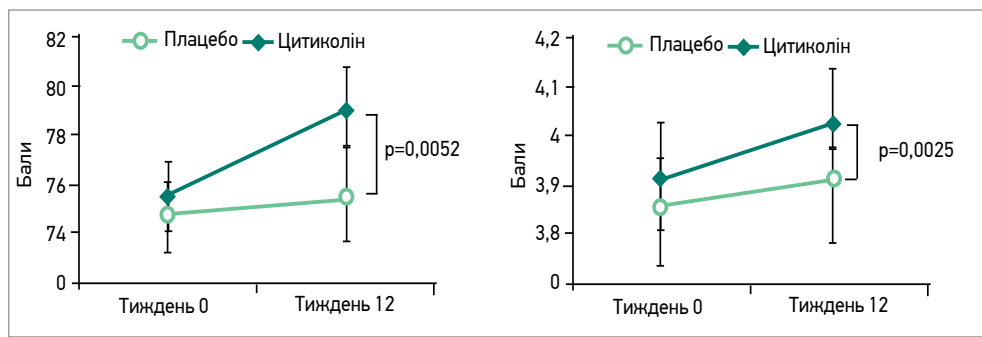


Рис. 2. Динаміка епізодичної пам'яті та зіставлення парних ознак у літніх осіб із віковими порушеннями пам'яті на тлі прийому цитиколіну (за E. Nakazaki et al., 2021)

прозапальних цитокінів і сприяє синтезу протизапальних цитокінів (Al-Kuraishy H. et al., 2022), що, з одного боку, зумовлює активацію репаративних процесів, з іншого – протидіє нейрозапаленню та нейродеструкції (Fragiotta S. et al., 2022). Цитиколін запобігає розвитку ЕД, посилює нейрогенез, гліогенез і синаптогенез, знижуючи тим самим негативний вплив нейродегенеративних процесів (Fragiotta S. et al., 2022).

Позитивний вплив цитиколіну на когнітивні функції підтверджений у декількох рандомізованих контрольованих дослідженнях, в одному з них оцінювали його вплив на стан літніх осіб із віковими порушеннями пам'яті. У групі цитиколіну вчені констатували вірогідне покращення обсягу зорово-просторової пам'яті, епізодичної пам'яті, результатів тесту зіставлення парних ознак (у всіх випадках $p < 0,00625$; рис. 2), а також загальної пам'яті ($p = 0,0052$) порівняно з групою плацебо (Nakazaki E. et al., 2021).

Описано позитивний вплив цитиколіну (500 мг протягом 30 днів) на вищі психічні функції в пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями ($n = 54$; Nemkova S. et al., 2021). Уже через 2 тиж лікування зафіксовано вірогідне покращення уваги у 81,9% пацієнтів, пам'яті – у 50% ($p = 0,008$), продуктивності вербальної уяви – у 68,2% ($p = 0,015$), лічильної функції – у 60% ($p = 0,015$), зорово-моторної координації та динамічного праксису – у 86,4% ($p = 0,003$), швидкості й ефективності розумової праці ($p = 0,001$). Після завершення повного курсу лікування спостерігали вірогідне покращення пам'яті (58,3% випадків; $p = 0,007$), поліпшення концентрації уваги (64%) та рахункових функцій (64,3%; $p = 0,011$), продуктивності вербальної уяви (63,3%), зорово-моторної координації та динамічного праксису (86,4%; $p = 0,007$), швидкості й ефективності розумової праці ($p = 0,006$) (Nemkova S. et al., 2021).

Передбачається, що призначення цитиколіну за тяжкого перебігу COVID-19 дасть змогу захистити нервову систему та запобігти когнітивному зниженню (Al-Kuraishy H. et al., 2022). «Підтримуючи адекватну структуру та функцію фосфоліпідів у клітинах мозку, цитиколін – попередник природного метаболіту фосфоліпиду фосфатидилхоліну – може протидіяти виникненню різноманітних неврологічних захворювань і, гіпотетично, когнітивних дефектів після COVID-19», – вважають Y. Turana та співавт. (2021).

Цитиколін С і Тівортін Аспартат – відмінна комбінація

Сучасний фармацевтичний ринок містить достатню кількість препаратів з активною речовиною цитиколін, але серед них особливо вирізняється Нейроцитин С (український виробник – компанія «Юрія-Фарм»). Як й інші препарати цитиколіну, Нейроцитин С сприяє синтезу фосфоліпідів нейрональних мембран, захищає нервові клітини, запобігає їх загибелі та вірогідно покращує пам'ять, увагу, виконавчі функції, орієнтацію в просторі. Характерними особливостями Нейроцитину С є рідка форма випуску (пероральний розчин), великий обсяг флакона й економічна доступність. Можливість легко проковтнути ліки є дуже важливою для значної популяції осіб похилого та старечого віку, котрі вимушені подрібнювати таблетки/капсули з метою поліпшення ковтання через наявність супутньої дисфагії. Мінімальний курс лікування пероральним цитиколіном становить 20 діб, саме ця тривалість дає змогу досягти стійкого терапевтичного ефекту. На жаль, не всі пацієнти здатні придбати цитиколін, та забезпечити потрібну тривалість лікування, що позначається на ефективності терапії. Нейроцитин С має найбільший на ринку обсяг флакона (200 мл), якого достатньо для повного курсу лікування, також засіб є економічно доступним для значної кількості пацієнтів.

Із метою покращення нейропротекторного впливу Нейроцитин С можна комбінувати з Тівортіном Аспартат (L-аргінін), який забезпечує комплексний захист судин, зменшуючи ЕД, покращуючи ендотеліальну вазодилатацію, нормалізуючи мікроциркуляцію та частково відновлюючи цереброваскулярну реактивність. Прийом Тівортіну Аспартат сприяє усуненню запаморочення, зменшенню втомлюваності, головного болю, зникненню тривожності та дратливості.

Сучасна підтримувальна терапія ГПЕ передбачає застосування цитиколіну та L-аргініну. Комбіноване призначення цитиколіну (Нейроцитин С) та L-аргініну (Тівортін Аспартат) хворим на ГПЕ забезпечує поліпшення когнітивних здібностей, зменшення ймовірності виникнення несприятливих гострих мозкових подій і асоціюється з добрим комплаєнсом.

Список літератури знаходиться в редакції.

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

Нервова система як пускова ланка загального адаптаційного синдрому та її стан за умов різних адаптаційних реакцій

Продовження. Початок на стор. 38.

Згідно із проведеними опитуваннями, симпатична стигматизація була мінімальною за реакції спокійної активації, середньою за значенням – у разі стресу, орієнтування, підвищеної активації, а найвищою – при переактивації та неповноцінній адаптації. Цілком очікувано параметри парасимпатичної іннервації змінювалися навпаки: максимальна була при спокійній активації, середня – за стресу, орієнтування та підвищеної активації, а мінімальна – в разі переактивації та неповноцінної адаптації. Параметри діяльності симпатичного і парасимпатичного відділів нервової системи в хворих з реакцією орієнтування загалом були схожими на стресові, хоча спостерігається тенденція до зростання кількості хворих з перевагою активності симпатичної нервової системи та цифрового вираження симпатичної стигматизації.

Реакція спокійної активації характеризувалася однаковими значеннями як симпатичної, так і парасимпатичної іннервації. У $62 \pm 17\%$ хворих переважала активність симпатичної нервової системи, яка була меншою, ніж при інших типах адаптаційних реакцій. Однак цифрове вираження переваги симпатичної нервової системи над парасимпатичною було мінімальним порівняно з іншими реакціями. Кількість пацієнтів із перевагою парасимпатичної іннервації за реакції спокійної активації була максимальною серед усіх типів реакцій. Ступінь парасимпатичної переваги також була найбільшою. У хворих спостерігалися лише негативні значення індексу Кердо, що свідчить про перевагу парасимпатичної стигматизації. Отже, в хворих з реакцією спокійної активації більше виражена активність парасимпатичної нервової системи, ніж за інших типів реакцій. У $\frac{2}{3}$ хворих зі стресом переважала активність симпатичної нервової системи, в $\frac{1}{3}$ – парасимпатичної. Однак на відміну від спокійної активації однаково часто зустрічалися як позитивні, так і негативні індекси Кердо. В разі реакції підвищеної активації показники активності обох субсистем були схожими на аналогічні при стресі та реакції орієнтування. Згідно зі значеннями індексу Кердо цей тип реакції був схожим на реакцію спокійної активації: у всіх хворих він був тільки негативним, абсолютне значення індексу було найменшим серед усіх типів реакцій.

Максимальна симпатична стигматизація була виявлена в хворих з реакціями переактивації та неповноцінної адаптації. Парасимпатична нервова система в цих пацієнтів мала мінімальну активність. Найбільша кількість хворих з перевагою симпатичної нервової системи, максимальні цифрові вираження її активності, найвищий індекс Кердо дозволяють вважати, що реакції переактивації та неповноцінної адаптації супроводжуються найбільшою активацією симпатичної нервової системи.

Висновки

1. За даними літератури, провідною ланкою ЗАС є нервова система, яка здійснює регулювальну та контролювальну функції через складну взаємодію стрес-реалізувальних (нейрони паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, медули, стовбура мозку, які продукують кортикотропін-релізінг-гормон, аргінін-вазопресин, катехоламіни, інші нейрогормони) та стрес-лімітувальних (ГАМК-ергічна та опіоїдергічна системи, субстанція P, нейропептид Y, оксид азоту) систем. У межах теорії стресу Г. Сельє запропоновані психофізіологічні стресові моделі виникнення хвороб L. Sternbach (1966), R. Lachman (1972), R.S. Lasarus (1989).

2. Адаптаційні реакції орієнтування, спокійної та підвищеної активації схожі за основними параметрами діяльності нервової системи; для них характерні низькі значення тривожності, агресивності, пригніченості, втомлюваності, немає значної переваги симпатичної нервової системи, досить активна парасимпатична ланка.

3. Характеристики діяльності нервової системи реакцій стресу, переактивації та неповноцінної адаптації були схожими, вони супроводжувалися високими значеннями тривожності, пригніченості, агресивності, перевагою симпатичної іннервації над парасимпатичною, що дозволяє вважати їх несприятливими для подолання патологічного процесу.

4. Психоемоційна самооцінка, тест Спілбергера – Ханіна та активність вегетативної нервової системи можуть використовуватися в комплексній оцінці психосоматичного статусу.

Список літератури знаходиться в редакції.

ЛІНБАГ (Прегабалін)

ПРЕГАБАЛІН – ПЕРШИЙ ВИБІР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕВРОПАТИЧНОГО БОЛЮ

відповідно до міжнародних рекомендацій¹

Постійне поколювання*

Ніби мурашки повзають по шкірі*

Відчуття холоду*

Відчуття печіння*

Ніби струм пронизує*

ЛІНБАГ 50 мг (mg)
Прегабалін
Капсули тверді
30 капсул
SANDOZ

ЛІНБАГ 75 мг (mg)
Прегабалін
Капсули тверді
30 капсул
SANDOZ

ЛІНБАГ 150 мг (mg)
Прегабалін
Капсули тверді
30 капсул
SANDOZ

ЛІНБАГ 300 мг (mg)
Прегабалін
Капсули тверді
14 капсул
SANDOZ

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНБАГ (Pregabalin). **Склад:** діюча речовина: прегабалін, 1 капсула містить прегабаліну 50 мг, або 75 мг, або 150 мг, або 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. **Показання.** Нейропатичний біль. Генералізований тривожний розлад. Епілепсія. Препарат Лінбаг призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. **Генералізований тривожний розлад.** Препарат Лінбаг призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. **Нейропатичний біль.** Препарат Лінбаг призначають для лікування нейропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. **Генералізований тривожний розлад.** Доза, яку розділяють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Періодично слід переоцінювати необхідність продовження лікування. Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу. Залежно від ефективності та переносимості препарату окремим пацієнтам дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня прийому. Після ще одного тижня прийому дозу можна збільшити до 450 мг на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу. **Термін придатності.** 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Лінбаг дітям (віком до 18 років) не були встановлені. Даних немає. РП № UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08, № UA/15586/01/02, заявник ТОВ «Сандоз Україна».

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

*Мається на увазі симптоми нейропатичного болю.

1. N Attal. et al. «EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision» 2010 Sep; 17(9):1113-e88. doi: 10.1111 2. Я. А. Сторожакова. Применение прегабалина при генерализованном тревожном расстройстве. <https://cyberleninka.ru>.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

3-01-ЛИН-РЕЦ-0222

R. Freynhagen, R. Baron, Y. Kawaguchi та ін.

Прегабалін при нейропатичному болю в умовах первинної медичної допомоги: рекомендації щодо підбору та титрації дози

Виникнення нейропатичного болю (НПБ) є прямим наслідком ураження або захворювання сомато-сенсорної нервової системи [1]. НПБ може спричинити розвиток супутніх патологічних станів, як-от погіршення сну, підвищена тривожність та депресія [2-4]. Епідеміологічні дослідження свідчать, що через НПБ страждають 7-10% осіб у загальній популяції [5-7], при цьому в багатьох пацієнтів НПБ може залишатися недіагностованим, нелікованим або неадекватно контрольованим [8].

У доказових настановах, як-от рекомендації NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group) Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP) [1, 18], рекомендовано застосовувати прегабалін як препарат першої лінії для лікування НПБ (поряд з іншими лікарськими засобами, включаючи трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну та габапентин) [18]. Однак лікарі, які не є неврологами за фахом, тобто лікарі загальної практики, можуть відчувати невпевненість під час вирішення питань про призначення та/або титрацію дози прегабаліну й інших препаратів, що застосовуються при хронічному НПБ [19-21]. У результаті пацієнти часто отримують підтримувальну терапію в дозах, нижчих за рекомендовані [22-25]. Наприклад, у проведеному у Великій Британії дослідженні повідомлялося, що, незважаючи на часте призначення прегабаліну згідно з інструкцією для медичного застосування, середня призначена щодо НПБ доза становила 158 мг/добу [22], тобто вона фактично знаходилася на нижній межі рекомендованого діапазону дозування – 150-300 або 600 мг/добу залежно від показання [26, 27]. В інших країнах, включаючи Сполучені Штати Америки [23], Індію [24] та Японію [25], початок лікування прегабаліном або підтримувальна терапія цим препаратом також часто проводиться в дозах, нижчих за рекомендовані.

7 квітня 2017 р. міжнародна група експертів у галузі хронічного болю зібралася для обговорення проблем дозування та прихильності до лікування прегабаліном у загальній практиці. В цьому огляді надано висновки експертів, що мають допомогти лікарям загальної практики підібрати схему лікування прегабаліном та ухвалювати ефективні рішення щодо його дозування в пацієнтів із НПБ.

Підбір дози прегабаліну та її титрація Проблеми з дозуванням і прихильністю до лікування

Встановлено, що пацієнти можуть мати незадовільний комплаєнс та/або припиняти призначену щодо хронічного НПБ терапію через низку причин, включаючи недостатню анальгетичну ефективність обраного препарату, незручну частоту дозування, побоювання, що потенційні побічні ефекти переважатимуть очікувану перевагу анальгезії [21, 23, 24, 29-31], та/або страх появи залежності [32, 33]. Щоб покращити прихильність до прийому лікарських засобів, лікарі, які їх виписують, у момент призначення мають пояснити хворим ключову інформацію стосовно препарату та будь-яких можливих побічних ефектів [28, 31]. Що стосується прегабаліну, то його фармакокінетичний профіль може бути використаний як допоміжний засіб для покращення прихильності до лікування, оскільки цей препарат має лінійну та прогнозовану фармакокінетику [34], біодоступність >90%, практично не метаболізується в печінці та не зв'язується з білками плазми крові, завдяки чому має низький потенціал для розвитку реакцій лікарської взаємодії. Лікарі мають доступно донести до пацієнтів інформацію про лінійний взаємозв'язок між дозою препарату та відповіддю (тобто слід пояснити, що вищі дози асоціюються з вищою ефективністю), а також щодо низького ризику органної токсичності.

Суб'єктивне сприйняття пацієнтів та їхні побоювання щодо знеболювальних лікарських засобів можуть спонукати хворих відмовлятися від прийому більш високих доз або навіть повністю припиняти прийом препарату [29, 31]. На момент початку лікування прегабаліном лікарі мають поінформувати своїх пацієнтів про терміни настання полегшення болю та про те, що багато побічних ефектів зникають з часом [35, 36]. Об'єднані аналізи (14 клінічних досліджень) продемонстрували, що найчастіші побічні ефекти, асоційовані з прийомом прегабаліну, характеризуються

запамороченням і сонливістю, які часто розпочинаються протягом 1-го тижня лікування, згодом зменшуються та в більшості випадків зникають протягом 1-го місяця від початку лікування [37].

Потенційною перепоною для формування прихильності та досягнення рекомендованих терапевтичних доз знеболювальних засобів є побоювання стосовно ризику зловживання та залежності [29, 32, 40]. Лікарі повинні розуміти та відповідати на висловлені пацієнтами побоювання, а також розпізнавати потенційні індикатори зловживання. Дедалі частіше повідомляється про зловживання прегабаліном і габапентином задля розваги [41, 42]; ця проблема обговорюється на міжнародному рівні [43-47] як у науковій літературі, так і в неспеціалізованій пресі. Однак наявні на сьогодні докази свідчать про те, що в пацієнтів, які не мають у минулому та поточному анамнезі відомостей про зловживання психоактивними речовинами, ризик розвитку залежності на тлі лікування прегабаліном є низьким [33, 48]. Нещодавно отримані з використанням системи RADARS® (Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance) дані свідчать, що показники частоти розвитку зловживання прегабаліном протягом життя є низькими порівняно з іншими препаратами, включаючи опіоїди та бензодіазепіни [51, 52]. Крім того, особи, які повідомляли про зловживання прегабаліном чи його неправильне застосування, також часто інформували і про зловживання одним або більшою кількістю інших препаратів [51, 52]. Слід зазначити, що передозування лише прегабаліном зазвичай не зумовлює тяжкої токсичності [32], а спричиняє розвиток седації, рідше – судоми (якщо передозування не відбулося на тлі прийому препарату разом з опіоїдами чи іншими седативними препаратами, як-от бензодіазепіни) [41, 48, 53, 54]. З огляду на такі дані рекомендуємо уникати призначення габапентиноїдів пацієнтам, які мають анамнестичні відомості про розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин; якщо це необхідно, слід їх призначати з обережністю, використовуючи суворий терапевтичний контроль та моніторинг призначень.

Початок терапії прегабаліном і корекція дози

Стартова добова доза прегабаліну для лікування НПБ становить 150 мг, яку слід розподілити на дві (приймом 2 р/добу) чи три (3 р/добу) рівні дози, а через 3-7 днів її необхідно підвищити до 300 мг/добу та розподілити на два прийоми. За потреби (та залежно від терапевтичного показання) на наступному тижні доза може бути знову підвищена до максимальної – 600 мг/добу [26, 27]. З огляду на наш клінічний досвід навіть у хворих, котрі розпочинають приймати прегабалін у дозі 150 мг/добу, можуть розвинути ранні побічні ефекти, котрі потенційно здатні спричинити припинення терапії. Саме тому рекомендуємо лікарям розпочинати терапію з призначення нижчої дози прегабаліну та повільно переходити до титрації дози до терапевтичної (далі вживатимемо термін «низький та повільний підхід до дозування») [30]. Лікування можна розпочати з дози 25 мг/добу (в пацієнтів похилого віку чи ослаблених хворих) або 50 мг/добу ввечері, здійснюючи регулярний моніторинг переносимості. Згодом, якщо пацієнт добре переносить терапію, дози можна поступово підвищувати щотижня, аби досягти максимальної клінічної відповіді.

Радимо розпочинати терапію прегабаліном увечері. Хоча в інструкції для медичного застосування зазначає, що прегабалін можна приймати як з їжею, так і без неї [26, 27], рекомендуємо прийом початкової однократної добової дози під час вечері. Для деяких пацієнтів однократна вечірня доза 150 мг/добу буде достатньою для контролю болю та/або покращення сну з мінімальними побічними ефектами [37].

Пацієнти, котрі потребують титрації до більш високих доз, можуть додавати денну дозу до вечірньої. У таких випадках рекомендуємо реалізувати т. зв. асиметричний підхід до дозування, за якого більша доза приймається ввечері. Частково обґрунтування цього полягає у тому, що якщо полегшення болю та покращення якості сну досягаються вночі, то пацієнтам може не знадобитися рівна доза прегабаліну вранці, що обмежить побічні ефекти протягом дня. Терапія прегабаліном асоціювалася з покращенням якості сну [37], включаючи збільшення часу, проведеного у фазі зі швидкими рухами очей, яка є найбільш відновлювальною фазою сну [56]. Відповідно до цього об'єднана оцінка результатів 16 досліджень прегабаліну в пацієнтів із НПБ продемонструвала, що покращення сну було асоційовано з достовірним непрямим впливом на зниження показників шкали оцінки болю [57]. Щоб виправдати очікування при титрації дози, пацієнтів слід завчасно поінформувати про те, що покращення сну відбудеться до того, як вони досягнуть клінічно значимого знеболення [56, 57, 59].

Шляхом інформування пацієнтів про очікувану ефективність (а також про побічні ефекти) й заохочування застосування «низького та повільного» підходу до титрації дози можна досягти того, що хворі зможуть самі допомагати лікарю визначити оптимальний темп титрації дози для їхніх індивідуальних терапевтичних потреб. За об'єднаного аналізу даних 6 клінічних досліджень з оцінки гнучкого дозування прегабаліну при НПБ встановлено, що більший відсоток осіб, котрі перейшли до застосування більш високих доз препарату, досягли відповіді на лікування (зменшення показників оцінки інтенсивності болю на 30 або 50% порівняно з вхідними), ніж пацієнти, які продовжували отримувати нижчу дозу [61]. Отже, спеціалісти охорони здоров'я повинні здійснювати спостереження за пацієнтами, які отримують субтерапевтичну дозу прегабаліну, оскільки субоптимальна ефективність може спричинити потенційне передчасне припинення прийому препарату (наприклад, через те, що хворий припускає, що препарат нібито «не працює»). Мета титрації дози прегабаліну полягає у досягненні переносимої та ефективної дози (до 150, 200 або навіть 600 мг/добу – залежно від терапевтичного показання) [26, 27], а після цього – в підтриманні ефективної дози.

Керування очікуваннями від лікування може покращити прихильність до препарату

За використання «низького та повільного» підходу до титрації дози лікарі повинні керувати очікуваннями пацієнтів, обговорюючи з ними типові побічні ефекти та пояснюючи, що причина такої повільної титрації дози полягає в оптимізації переносимості, здійсненні моніторингу побічних ефектів і досягненні оптимальної ефективної дози в кожного конкретного хворого. Оскільки прегабалін демонструє дозозалежну ефективність у ліванні НПБ [63], пацієнти мають знати, що за використання «низького та повільного» підходу до титрації дози вони можуть не досягати негайного терапевтичного ефекту, а терапевтична перевага у вигляді покращення сну може передувати досягненню знеболення [56, 57, 59]. В іншому випадку пацієнти, які наразі ще не приймають оптимальну дозу препарату, можуть занадто рано зробити висновок про неефективність прегабаліну та вирішити припинити лікування.

Коли коригувати дозу?

Графік коригування дози має бути адаптованим до клінічних відповідей та потреб конкретної людини. Якщо побічні ефекти (седація, сонливість, порушення рівноваги) зберігаються понад тиждень, дозу слід збільшувати повільніше чи знижувати. В пацієнтів, котрі досягли максимальної переносимої дози прегабаліну за прийнятної та стабільної відповіді на лікування, її можна повільно знижувати (з регулярними 3-місячними інтервалами), щоб оцінити, чи є нижчі дози достатніми для контролю болю.

Якщо в хворого немає відповіді на лікування на тлі отримання достатньої дози прегабаліну (мінімум 300 мг) протягом 6 тижнів або якщо з'являються серйозні чи тривожні

Продовження на стор. 46.

R. Freynhagen, R. Baron, Y. Kawaguchi та ін.

Прегабалін при нейропатичному болю в умовах первинної медичної допомоги: рекомендації щодо підбору та титрації дози

Продовження. Початок на стор. 45.

небажані явища, які є непереносимими, терапію слід припинити та спробувати призначити інший препарат першої лінії. Перехід на прийом габапентину (чи перехід із прийому габапентину на прегабалін) може бути потенційним варіантом вибору, оскільки докази демонструють, що в пацієнтів, які здійснювали перехід з одного габапентиноїду на інший (як у монотерапії, так і в комбінації з іншими анальгетиками), відзначалося істотне та клінічно значиме полегшення болю та пов'язаних з ним симптомів [66, 67].

У випадку збільшення маси тіла, якщо терапевтична користь переважає це небажане явище та пацієнт хоче продовжувати лікування, слід розглянути альтернативні підходи до обмеження збільшення маси тіла. Це особливо важливо для хворих із цукровим діабетом, у яких можуть бути використані препарати, що допомагають зменшити масу тіла (агоністи рецептора ГПП-1 або інгібітори SGLT2) [70, 71]. В іншому випадку дозу прегабаліну слід поступово знижувати для досягнення балансу між полегшенням болю та збільшенням маси тіла. За розвитку периферичних набряків клінічний досвід демонструє, що зазвичай слід знизити дозу прегабаліну та припинити його прийом, оскільки це може бути дозозалежним побічним ефектом. Хворим з наявністю супутніх захворювань або особам похилого віку може знадобитися подальша корекція дози. Наприклад, люди похилого віку чи пацієнти з неврологічною патологією або неврологічним порушенням можуть бути схильними до падінь на початку лікування прегабаліном (наприклад, через запаморочення), отже, вони потребують призначення меншої загальної дози для досягнення оптимальної користі. Крім того, в інструкції для медичного застосування рекомендовано знижувати дозу на 50% у пацієнтів з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації у діапазоні 30- $<$ 60 мл/хв [26, 27]. Відомо, що гемодіаліз дозволяє видалити \approx 50-60% прегабаліну; отже, після сеансу гемодіалізу зазвичай рекомендується прийом додаткової дози.

Коли додавати супутню терапію?

Пацієнти, в яких спостерігається лише часткова відповідь на монотерапію прегабаліном (при застосуванні максимальної переносимої дози), можуть отримати користь від супутнього призначення додаткового рекомендованого препарату першої чи другої лінії для лікування НПБ [73-76]. Водночас певні препарати не розглядаються як засоби першого вибору для супутньої терапії з прегабаліном, оскільки мають аналогічні типові побічні ефекти, як-от збільшення маси тіла (наприклад, трициклічні антидепресанти, міртазапін) або седация (наприклад, амітриптилін). Хворі, котрі паралельно приймають пероральні цукрознижувальні засоби із класу тіазолідиндіонів, мають бути поінформовані про можливий аддитивний ефект – набряки та збільшення маси тіла [27]. Також слід уникати призначення будь-яких препаратів, які здатні спричинити появу периферичних набряків. При комбінуванні прегабаліну із препаратом, що також спричиняє запаморочення (типовий побічний ефект прегабаліну), пацієнти мають отримати інформацію щодо можливості виникнення цього побічного ефекту, а також про те, що вони мають збільшувати дозу препарату з обережністю.

Як обговорювати можливий вплив на керування автотранспортом?

Наявні дослідження свідчать, що прегабалін не порушує здатності до керування автомобілем, лише незначно зменшуючи тренувальні ефекти під час експериментів з використанням симуляторів водіння [82, 84]. Однак, як зазначено в інструкції для медичного застосування, до частих побічних ефектів прегабаліну належать запаморочення та сонливість, а також порушена здатність до керування автотранспортом і до роботи з механізмами [27]. Отже, лікарі мають радити пацієнтам не керувати автомобілем доти, доки вони не отримають достатнього досвіду прийому прегабаліну та не пересвідчаться у відсутності негативного впливу на розумові здібності, зір та/або рухові функції [27]. Лікарі також мають інформувати хворих про те, що вони не повинні сидати за кермо в період зміни дозування препарату (підвищення чи зменшення дози) або при додатковому призначенні будь-яких супутніх препаратів з аналогічним профілем побічних ефектів, а також протягом щонайменше 1 тижня після цього.

Як припинити терапію?

Хоча не було опубліковано жодних досліджень щодо різкого припинення лікування прегабаліном, негайне припинення прийому речовини із центральною дією (особливо у випадку довготривалого застосування у високих дозах) потенційно може зумовити появу синдрому відміни. Симптоми відміни терапії прегабаліном включають зміни патернів сну (безсоння), нудоту, головний біль, діарею, випадки появи тривожності та гіпергідрозу [26, 27]. Оскільки прегабалін є протиепілептичним препаратом, різке припинення терапії може змінювати судомний поріг у чутливих до цього пацієнтів [26, 27].

Замість раптового припинення прийому препарату слід поступово знижувати його дозу, оскільки це дає можливість організму адаптуватися та знижує ризик розвитку синдрому відміни. Період напіввиведення прегабаліну в середньому становить 6,3 год [26, 27]; препарат зберігається в організмі протягом приблизно 1,5 доби після прийому останньої дози. Однак індивідуальний час повного виведення прегабаліну з організму залежить від того, наскільки довго пацієнт приймав препарат і наскільки великою була його доза, а також від віку, статі та маси тіла. Якщо хворий приймав прегабалін протягом нетривалого періоду часу в невеликій дозі, ймовірність появи симптомів відміни буде мінімальною [34, 63, 72]. Однак у випадку настання вагітності з пацієнткою слід обговорити негайне припинення прийому препарату.

Коли скерувати пацієнта до спеціаліста?

Основним занепокоєнням для лікарів первинної ланки охорони здоров'я є питання про те, коли слід скерувати пацієнта із НПБ до фахівця, який спеціалізується на лікуванні больових синдромів. Ми рекомендуємо робити це тоді, коли на тлі прийому прегабаліну й інших препаратів першої лінії не вдається забезпечити достатнє знеболення [18], незважаючи на титрацію дози препарату до максимальної переносимої та достатній період лікування (4-6 тижнів). Однак якщо хворий оцінює біль як тяжкий за інтенсивністю – \geq 7 за 10-бальною цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ), а також спостерігає лише мінімальне полегшення (\leq 1 бала за ЦРШ протягом 4 тижнів), його слід негайно скерувати до спеціаліста.

Висновки

За НПБ прегабалін – знеболювальний препарат першої лінії, що має доведену ефективність та переносимість. Для досягнення оптимального балансу між відповіддю на лікування та переносимістю лікарям первинної ланки охорони здоров'я рекомендується призначити прегабалін у низькій початковій дозі з її наступною повільною титрацією, адаптованою залежно від клінічної відповіді в конкретного пацієнта. Також важливими аспектами успішного лікування є формування в хворих реалістичних очікувань від терапії, їхня обізнаність щодо потенційних побічних ефектів та регулярне подальше спостереження.

Резюме ключових рекомендацій щодо призначення прегабаліну та титрації його дози в пацієнтів із НПБ	
Діагностика	Здійсніть скринінг НПБ з використанням простих, валідованих інструментів і підтвердіть діагноз за допомогою аналізу медичного анамнезу, клінічного обстеження, за потреби – інших діагностичних обстежень
Терапевтичні міркування	Оберіть прийнятний препарат першої лінії [73] для лікування НПБ з урахуванням віку пацієнта, супутньої патології, потенційних ризиків і протипоказань; може бути рекомендований прегабалін (особливо за наявності в хворого порушень сну, тривожності та/або поліфармації)
Фармакокінетичні міркування	Слід розуміти, що прегабалін має лінійний та прогнозований фармакокінетичний профіль, характеризується високою біодоступністю, відсутністю відомих лікарських взаємодій, зафіксованого впливу на печінку або нирки [63]
Керування очікуваннями пацієнта	Інформуйте пацієнтів щодо того, коли вони можуть очікувати на появу терапевтичної користі, а також про можливі побічні ефекти та час, потрібний для їхнього зникнення (зазвичай протягом перших 2-4 тижнів лікування); ці знання допомогатимуть хворому дотримуватися призначеного режиму дозування в разі, якщо спостерігатиметься початкова затримка в прояві ефективності під час періоду титрації дози чи якщо з'являться побічні ефекти
Початок лікування	Дотримуйтеся «низького та повільного» підходу до дозування: розпочинайте лікування прегабаліном з дози 50 мг/добу (або 25 мг/добу в осіб похилого віку й ослаблених пацієнтів), яку приймають на ніч, а також здійснюйте регулярне її збільшення до досягнення ефективної та переносимої дози (за потреби – до максимальної дози, рекомендованої в інструкції для медичного застосування [26, 27]); порадьте хворому не керувати автомобілем під час зміни дози препарату (її збільшення чи зменшення) або за появи запаморочення, сонливості, котрі можуть порушувати здатність керувати автотранспортом, працювати з механізмами
Варіанти вечірнього чи асиметричного дозування	Призначте асиметричну схему дозування, тобто з більш високою дозою ввечері, ніж зранку, щоб скористатися перевагою потенційного взаємозв'язку між покращенням сну та зменшенням болю
Досягнення терапевтичної дози та дози, що добре переноситься	Титруйте дозу відповідно до «низького та повільного» підходу до такої, що забезпечує досягнення терапевтичної переваги (аж до максимальної дозволеної дози – залежно від терапевтичного показання [26, 27]); якщо з'являються побічні ефекти, які можуть спричинити раннє припинення лікування (наприклад, седация, сонливість, порушення рівноваги), повільно зменшуйте дозу та контролюйте ефект(и). Залучайте пацієнта до ухвалення рішень щодо титрації дози препарату
Комбінована терапія за часткової відповіді на прегабалін	Якщо при застосуванні прегабаліну в максимально переносимій дозі досягається лише часткове знеболення, розгляньте додавання до схеми терапії супутніх препаратів першої лінії (трициклічних антидепресантів, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, пластирів з лідокаїном) або препаратів другої лінії (атипові опіоїди трамадол, тапентадол) лікування НПБ [1, 18, 74]
Коли припинити лікування прегабаліном?	Припиніть прийом прегабаліну шляхом поступового зниження дози, якщо через 2 тижні його прийому в максимально переносимій дозі не було досягнуто жодного анальгетичного ефекту чи якщо в пацієнта з'явилися непереносимі побічні ефекти. Перейдіть на лікування іншим препаратом першої лінії [1, 18]; поінформуйте вагітних про потенційний ризик для плода. Можна обговорити негайне припинення лікування
Як припинити лікування прегабаліном?	Щоб уникнути проявів синдрому відміни, зменшуйте дозу прегабаліну поступово протягом щонайменше 1 тижня, а не різко припиняйте його прийом. Винятки слід зробити за розвитку ангіоневротичного набряку чи реакцій гіперчутливості – в цих випадках слід негайно припинити прийом прегабаліну та звернутися по медичну допомогу
Довгострокове лікування	Зменшуйте дозу прегабаліну через регулярні проміжки часу (наприклад, кожні 3 міс), щоб оцінити, чи є нижчі дози достатніми для контролю болю, чи можна припинити лікування прегабаліном
Коли скерувати пацієнта до спеціаліста?	Зверніться до спеціаліста, якщо після 4-6 тижнів лікування прегабаліном або іншими знеболювальними препаратами першої лінії не вдалося досягти задовільного зменшення болю чи покращення сну, незважаючи на титрацію дози до максимальної переносимої; якщо психосоціальні проблеми створюють головний бар'єр для лікування; якщо біль характеризується як сильний за інтенсивністю (\geq 7 за 10-бальною ЦРШ) протягом більш тривалого часу

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Freynhagen R., Baron R., Kawaguchi Y. et al. Pregabalin for neuropathic pain in primary care settings: recommendations for dosing and titration. *Postgrad Med.* 2021 Jan; 133 (1): 1-9.

Підготувала **Вікторія Новікова**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.



Особливості ведення пацієнтів із міастенічним кризом

У жовтні цього року відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». У програмі значилися проведення майстер-класів, обговорення клінічних випадків і надання практичних рекомендацій. Завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук Олександр Іванович Кальбус виступив із доповіддю «Міастенічний криз: що робити?».



О.І. Кальбус

Проблема міастенічного кризу залишається актуальною через ризики для здоров'я пацієнта та дефіцит інформації, що мають лікарі, які стикаються із цим станом. На сьогодні міастенія є найчастішим первинним захворюванням нервово-м'язової передачі, в її основі лежить ураження постсинаптичної мембрани.

Захворюваність на міастенію широко варіює у світі й у середньому дорівнює 6,3-26,9 випадку на 1 млн населення на рік. Проте кількість епідеміологічних досліджень цієї патології незначна. Поширеність міастенії становить близько 20 випадків на 100 тис. населення на рік. Поступово захворюваність і поширеність міастенії зростають. Це пов'язано з удосконаленням діагностичних процедур і покращенням медичної допомоги хворим.

Рівень загальної захворюваності населення України на міастенію дещо відрізняється від такого в найближчих західних країнах через особливості обліку зазначеної категорії хворих і становить 5,16 випадку (95% довірчий інтервал 4,79-5,53) на 100 тис. населення. Показник інвалідності дорівнює 64,5%, що значно вище, ніж у сусідніх західних країнах і країнах Північної Америки. Це пов'язано як з особливостями надання медичної допомоги, так і з надто пізнім зверненням хворих до медичного закладу.

Типовими є бімодальний характер розподілу хворих на міастенію за віком і статтю й існування двох піків захворюваності: 20-30 років у жінок (28,2%) та 50-60 років у чоловіків (21,5%).

Для визначення міастенічного кризу та характеру перебігу міастенії використовується класифікація MGFA, яка включає п'ять основних класів: I – очна форма (рис. 1), II-V (залежно від вираженості м'язової слабкості) – генералізована форма (рис. 2).

Додатковою класифікацією, якою рідше користуються, є оцінка стану, що виникає в пацієнта з міастенією після чи внаслідок медикаментозного або хірургічного лікування (стан мінімальних проявів, ремісія).

Загальні принципи лікування міастенії охоплюють чотири напрями: симптоматичне, патогенетичне, хірургічне та короткострокове лікування. При цьому в будь-якому випадку терапія має бути персоналізованою.

Симптоматичне лікування передбачає використання антихолінергетичних засобів (піридостигмін). Основою патогенетичної терапії є імуносупресанти: глюкокортикоїди (преднізолон, метилпреднізолон), азатиоприн, за потреби – препарати 2-ї та 3-ї лінії. Хірургічне лікування полягає в проведенні тимектомії. За короткострокової терапії застосовують внутрішньовенне введення імуноглобуліну або плазмаферез.

Основними ускладненнями міастенії є міастенічний, холінергетичний і змішаний кризи. Ці стани є невідкладними, тому потребують максимальної уваги з боку лікаря та прийняття негайних заходів.

Загалом міастенічний криз – відносно нечасте явище, за адекватної терапії здебільшого розвивається рідко. Він може спостерігатися в дебюті захворювання до інших симптомів. Основним його клінічним проявом є бульварна та/або респіраторна недостатність.

У 15-20% пацієнтів міастенічний криз розвивається протягом першого року від початку хвороби. При цьому в близько 20% пацієнтів він узагалі є першим проявом міастенії. У третини пацієнтів, які вижили після міастенічного кризу, рецидиви повторюються й надалі.

На сьогодні згідно з епідеміологічними даними середній вік пацієнта з міастенічним кризом становить 59 років. Щодо гендерного співвідношення, то воно відрізняється залежно від віку пацієнтів: чоловіки/жінки до 40 років – 1/2, від 40 до 49 років – 1/1, понад 50 років – 3/2. Таке співвідношення пов'язано з бімодальним розподілом захворюваності та поширеності міастенії. Смертність від міастенічного кризу становить близько 5% із тенденцією до зниження (переважно в розвинених країнах).

У клінічній практиці важливим є правильне визначення діагнозу. Концепція явного (маніфестного) міастенічного

кризу ґрунтується на клінічних наслідках: це серйозний, небезпечний для життя стан через швидке погіршення міастенії та потенційне порушення дихання внаслідок вентиляційної або бульварної дисфункції. Також у практиці існує діагноз «загроза міастенічного кризу» – це швидке клінічне погіршення міастенії, що, на думку лікаря, може в короткий термін (дні або тижні) призвести до кризу.

Основними провокувальними чинниками розвитку міастенічного кризу є респіраторні інфекції (40%), емоційні стреси та мікроаспірації (10%), зміна режиму прийому лікування (8%), хірургічне втручання, травми. Приблизно в 30-40% випадків міастенічний криз виникає без встановлених причин.

У пацієнтів із тимомою міастенічний криз розвивається вдвічі частіше, ніж у осіб без неї. Що стосується впливу вагітності, то вона посилює перебіг міастенії в 33% випадків, а міастенічний криз під час вагітності призводить до високої перинатальної смертності.

Під час ведення пацієнтів із міастенією та міастенічним кризом треба пам'ятати про лікарські засоби, що можуть погіршувати перебіг захворювання. До таких засобів належать аміноглікозидні антибіотики (наприклад, гентаміцин,

неоміцин і тобраміцин), β-блокатори, ботулотоксин, хлорохін і гідроксихлорохін, глюкокортикоїди, десферіоксамін, D-пеніциламін, водовмісні радіологічні контрастні речовини, макролідні антибіотики, магній, статини, живі ослаблені вакцини, телітроміцин, антибіотики групи фторхінолонів, хінін.

Якщо функціональна життєва ємність легень, що визначається методом спірометрії, зменшується <80% від норми, це є ознакою погіршення міастенії із загрозою розвитку міастенічного кризу. У такому випадку ставиться питання про проведення інкубації (табл.). Абсолютними показаннями до цієї процедури є зупинка дихання або серця, порушення свідомості, шок, аритмії, що загрожують життю, значні порушення складу крові, бульварна дисфункція з підтвердженою аспірацією. При проведенні інкубації пацієнтам із міастенічним кризом, що потрапили до відділення інтенсивної терапії, важливим є дотримання «правила 20/30/40», яке використовують анестезіологи-реаніматологи.

Таблиця. Критерії інкубації/екстубації в пацієнтів із міастенією

Показник	Норма	Критерії інкубації	Критерії екстубації
Життєва ємність легень (мл/кг)	>60	<20	>25
Негативний тиск на вдиху (мл вод. ст.)	>70	<-30	>40
Позитивний тиск видиху (мл вод. ст.)	>100	<40	>50

Підтримка дихання та неспецифічне лікування міастенічного кризу передбачають уведення бронходилаторів (краще інгаляційних), агресивну фізичну терапію органів грудної клітки (перкусія, вібрація, поступальний дренаж), санацію дихальних шляхів (за потреби виконується бронхоскопія), адекватне харчування (перевага віддається ентеральному – обмеження вуглеводів, калію, магнію, фосфору), неспецифічну терапію (контроль гемодинаміки, глікемії, коагулопатії, профілактика тромбозів глибоких вен).

Золотим стандартом лікування міастенічного кризу залишається імунотерапія. На сьогодні використовується плазмаферез (20-25 мл/кг № 5 через день, поліпшення відбувається через 2 дні, ефект зберігається протягом 3-4 тиж) або імуноглобулін внутрішньовенно (0,4 г/кг на добу 4-6 днів, поліпшення в середньому відбувається на 5-й день, ефект зберігається протягом 4-5 тиж).

Важливі моменти, які треба мати на увазі при веденні пацієнтів із міастенічним кризом:

- ознакою зростання сили бульварних і дихальних м'язів є зростання сили згиначів шиї;
- зазвичай трахеотомія при міастенічному кризі не виконується (це пов'язано з тим, що в більшості випадків міастенічний криз за адекватного лікування минає менш ніж за 2 тиж);
- якщо пацієнт скаржиться на слабе або поверхневе дихання, екстубацію не проводять навіть у разі досягнення критеріїв;
- антихолінергетичні препарати тимчасово скасовують у разі штучної вентиляції легень до клінічного поліпшення, рестарт починають до екстубації;
- кортикостероїди в разі прийому до розвитку міастенічного кризу не скасовують, а після виходу з нього – збільшують;
- якщо до міастенічного кризу кортикостероїди не застосовуються, після екстубації їх призначають.

Хоча міастенічний криз залишається нечастою проблемою, цей стан потребує значної уваги, а нерідко й мультидисциплінарного підходу з боку невролога й анестезіолога-реаніматолога. Вчасні заходи дають змогу зберегти життя пацієнту, і надалі якість його життя не буде знижена. Також велике значення мають терапевтичне навчання пацієнта, формування відповідальності за стан свого здоров'я й усвідомлення необхідності своєчасного звернення по медичну допомогу.

Підготував Олександр Соловійов

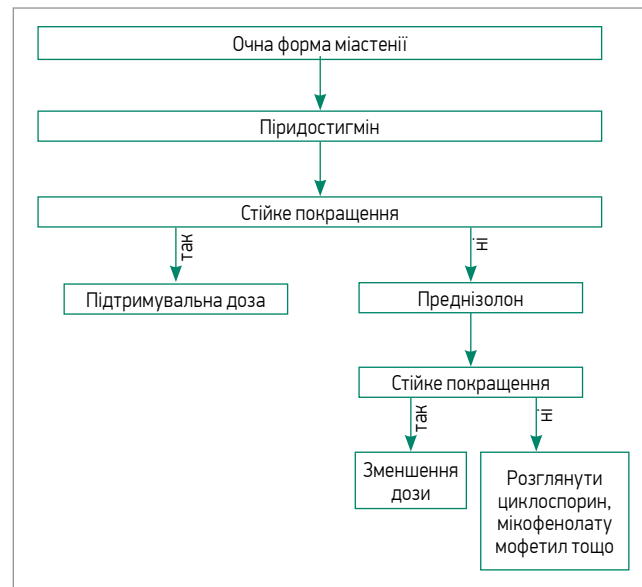


Рис. 1. Алгоритм лікування очної форми міастенії

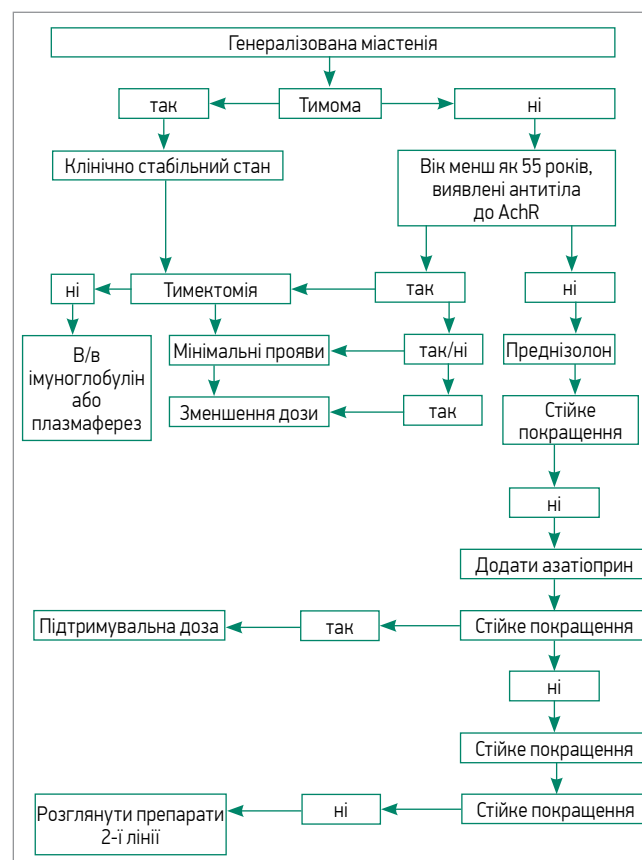


Рис. 2. Алгоритм лікування генералізованої форми міастенії

Амтолметин гуацил — нестероїдний протизапальний препарат з гастропротекторними властивостями

Несприятливий вплив нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) є одним із найпоширеніших побічних ефектів ліків у популяції. Гастротоксичність НПЗП не лише знижує прихильність пацієнтів до лікування, а й може спричинити фатальні шлунково-кишкові кровотечі [1]. Амтолметин гуацил (АМГ) – некіслотний естеревий прекурсор толметину, який чинить протизапальну, безпечнішу та жарознижувальну дію як представник класу НПЗП, але на відміну від неселективних молекул цієї групи має гастропротекторні властивості. Механізми та клінічні ефекти АМГ розглянуто в цьому огляді.

АМГ як і більшість НПЗП інгібує два ізоферменти циклооксигенази – ЦОГ-1 та ЦОГ-2, тим самим спричиняє пригнічення біосинтезу простагландинів. Активний метаболіт толметину, який утворюється з АМГ під дією естераз плазми крові, частково відповідає за протизапальний ефект препарату. В клінічних дослідженнях АМГ не поступався за якістю протизапальної та знеболювальної дії іншим НПЗП, з якими порівнювався. АМГ уперше був представлений на італійському ринку та схвалений для лікування ревматоїдного артриту, остеоартриту, позасуглобового ревматизму й післяопераційного болю [2].

В Україні єдиний лікарський засіб на основі АМГ представлено під назвою Найзилат від компанії «Др. Реддіс Лаборація». Найзилат має такі показання: больовий та запальний синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату: в разі остеоартриту, ревматоїдного артриту; за посттравматичного болю.

Гастропротекторні механізми АМГ

Для пацієнтів, які змушені тривало приймати протизапальні засоби для лікування ревматичних захворювань, питання гастробезпеки стає надважливим. Перед лікарями постає споконвічна терапевтична дилема: як продовжити лікування і уникнути виразки шлунка? Із запровадженням АМГ з'явилася реальна альтернатива традиційним НПЗП для тривалого прийому. Гастропротекторні ефекти АМГ стали предметом ретельного вивчення.

Активізація синтезу NO

Хоча механізм ураження ШКТ під дією НПЗП залишається не до кінця зрозумілим, дослідники припускають, що ці ефекти пов'язані з пригніченням вивільнення простагландинів з епітеліальних клітин слизової оболонки [3, 4]. Зниження кровотоку та ішемізація слизової оболонки шлунка вважаються найбільш ранніми процесами утворення виразки. Саме тому вазодилататори, як-от простагландини й оксид азоту (NO), відіграють важливу роль у гастропротекції [2].

Майже всі НПЗП подразнюють слизову оболонку шлунка та сприяють утворенню виразок на її поверхні, блокуючи захисну дію простагландинів [1, 2]. Експериментальні дослідження показали, що АМГ, навпаки, чинить захисну дію на слизову оболонку шлунка. В піддослідних тварин АМГ навіть при внутрішньошлунковому введенні не спричиняв ушкоджень слизових оболонок після гострого чи повторного лікування, тоді як його метаболіт толметин зумовив ушкодження шлунка після обох варіантів лікування. Гістологічні дослідження продемонстрували, що АМГ (на відміну від класичних НПЗП) не викликав геморагічних або некротичних уражень, навіть при введенні в шістькратно вищих дозах, ніж ті, які необхідні для пригнічення запалення. В експериментах також вимірювали вміст NO і малонового діальдегіду (MDA), активність синтази оксиду азоту (NOS) і супероксиддисмутази (SOD) у гомогенатах тканин шлунка. В такий спосіб було встановлено, що механізмами гастропротекторної дії АМГ є його антиоксидантна активність та індукція синтезу NO, завдяки чому покращуються кровообіг і трофіка слизової оболонки [5].

Ваніловий фрагмент у молекулі

Гастропротекторний ефект АМГ може пояснюватися наявністю в його молекулі ванілового фрагмента, здатного стимулювати рецептори до капсаїцину, наявні в усьому ШКТ. Чутливі до капсаїцину нервові закінчення відіграють певну роль у механізмах захисту шлунка, які протидіють несприятливому впливу ульцерогенів. Стимуляція цих хеморецептивних нервових закінчень супроводжується виділенням кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду (CGRP) і оксиду азоту

[6]. Ваніловий залишок у молекулі АМГ через стимуляцію капсаїцинових рецепторів спричиняє вивільнення CGRP і подальше збільшення продукції NO. В такий спосіб урівноважується згубний вплив виснаження гастропротекторних простагландинів через інгібування ЦОГ. Захист слизової досягається шляхом пригнічення секреції соляної кислоти, підвищення вироблення бікарбонату та стимуляції кровотоку, причому всі ці механізми опосередковані збільшенням виробництва CGRP і NO [2].

Незважаючи на те що АМГ впливає на капсаїцинові рецептори, він не демонструє подразливого ефекту, типового для капсаїцину, оскільки в своїй структурі містить лише ваніловий фрагмент, а не молекулярний полюс, що відповідає за подразнення [7].

Інгібування нейтрофілів

Нейтрофіли беруть участь у процесах запалення в різних тканинах, у т. ч. і в шлунку, тому інший механізм, що пояснює гастропротекторну дію АМГ, пов'язаний зі зменшенням накопичення нейтрофілів у слизовій оболонці. В дослідженні Coguzzi та співавт. були отримані докази того, що АМГ знижує кількість та/або функцію нейтрофілів у слизовій оболонці шлунка, ймовірно, за рахунок інгібування мієлопероксидази (МПО). В їхньому експерименті відзначалося значне підвищення активності МПО в слизовій оболонці шлунка щурів після токсичного впливу етанолу. Попереднє введення тваринам АМГ (100 мг/кг внутрішньошлунково) знижувало рівні МПО до тих, що спостерігалися в контрольних тварин. Уведення АМГ само собою (без моделювання запалення) не впливало на інфільтрацію нейтрофілів [8].

Ефективність та гастробезпека АМГ у клінічних дослідженнях

Експериментальні спостереження свідчили про те, що АМГ може характеризуватися високою шлунковою переносимістю в людей. Зрештою, рандомізовані клінічні дослідження (РКД), в яких порівнювали АМГ з іншими НПЗП, підтвердили цю гіпотезу.

АМГ vs диклофенак

Логічно, що першим препаратом порівняння став диклофенак, який є одним із найзастосовуваних НПЗП для тривалого лікування ревматичних захворювань. Bianchi Porro та співавт. залучили до випробування 64 пацієнтів віком 18-80 років, які страждали на ревматоїдний артрит >6 міс і мали функціональний клас I, II або III за класифікацією Американської колегії ревматологів. Пацієнтів рандомізували на прийом АМГ або диклофенаку протягом 4 тиж. Середній бал ендоскопічної оцінки ушкодження слизової оболонки шлунка за результатами терапії становив 0 (діапазон 0-4) у пацієнтів, які отримували АМГ, і 2 (діапазон 0-4) у хворих, котрі отримували диклофенак (відмінності статистично значущі при $p=0,005$). 16 із 32 хворих (50%) групи АМГ мали нормальні оцінки стану гастродуоденальної зони, тоді як у групі диклофенаку таких пацієнтів було лише 8 із 32 (25%; $p<0,05$). Серед хворих із виразковою хворобою в анамнезі рецидив ураження шлунка (3-4 бали) спостерігався у 18% випадків у групі АМГ і в 53% у групі диклофенаку ($p<0,05$). Автори дійшли висновку, що АМГ ефективно контролював симптоми ревматоїдного артриту з дуже обмеженою токсичністю для шлунка, а також зрозуміли, що препарат може стати альтернативою наявним засобам лікування, особливо для пацієнтів групи ризику, як-от хворі з ревматоїдним артритом, котрі одночасно потребують стероїдів і препаратів другого ряду, чи для пацієнтів із виразковою хворобою в анамнезі [9].

АМГ vs целекоксиб

Селективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) вважаються безпечнішими за традиційні НПЗП для ШКТ. У пацієнтів із ревматоїдним артритом АМГ і целекоксиб виявилися еквівалентними, демонструючи зіставну безпеку для шлунка та терапевтичну ефективність. Це було показано в 24-тижневому рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні за участю 235 пацієнтів [10]. Кожен хворий отримував 600 мг АМГ 2 р/день або 200 мг целекоксибу. Оцінку безпеки проводили за допомогою ендоскопії верхніх відділів ШКТ, оцінки шлунково-кишкових симптомів, електрокардіографії, лабораторних досліджень крові та сечі, реєстрації побічних явищ. Оцінку ефективності проводили за індексом відповіді Американської колегії ревматологів (ACR-20). У результаті ані АМГ, ані целекоксиб не спричинили погіршення початкових показників гастродуоденальної ендоскопії. Відсоток пацієнтів із нормальними показниками стану слизових оболонок суттєво не змінився після лікування обома препаратами, був практично ідентичним у групі АМГ (75,29%) і збільшився із 75,79 до 77,66% у групі целекоксибу. Крім того, оцінка інших параметрів безпеки не виявила жодної різниці між двома групами лікування. Терапевтична ефективність була еквівалентною в обох групах, без статистичної різниці між двома препаратами в усіх інтервалах часу [10]. Отже, АМГ може бути альтернативою целекоксибу при тривалому лікуванні ревматоїдного артриту.

Переконалі переваги АМГ, отримані в метааналізі

Найвищий рівень доказовості мають метааналізи РКД, які підбивають підсумки клінічної програми вивчення лікарського засобу та допомагають зробити неупереджені висновки щодо його ефективності й безпеки. В метааналіз Marcolongo та співавт. загалом увійшло 18 РКД за участю 780 пацієнтів із ревматоїдним артритом, остеоартритом та іншими захворюваннями із суглобовим синдромом [11]: 4 РКД, у яких порівнювали АМГ із диклофенаком, 5 РКД – із толметином, 2 РКД – з індометацином, 2 РКД – із напроксеном, 2 – з піроксикамом, 2 – з дифлунісалом, 1 – з ібупрофеном і флурбіпрофеном. За результатами метааналізу частота побічних явищ з боку ШКТ і раннього припинення лікування була нижчою в пацієнтів, які отримували АМГ, порівняно з диклофенаком, індометацином, напроксеном та ібупрофеном. У пацієнтів із ревматоїдним артритом частота побічних ефектів становила 5,8% у групах застосування АМГ проти 25,8% у групах інших НПЗП. Відповідні показники для хворих з іншими захворюваннями становили 3,9 і 25,7% для АМГ та інших НПЗП. Загальне відношення шансів побічних ефектів для АМГ порівняно з усіма іншими препаратами становило 0,2 (95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,1 до 0,3). Відношення шансів для тяжких уражень слизової оболонки шлунка становило 0,3 (95% ДІ від 0,1 до 0,7), а для легких і тяжких уражень – 0,1 (95% ДІ від 0,1 до 0,4). Вузькі межі ДІ свідчать про стійку та відтворену в різних дослідженнях перевагу АМГ, отже, автори дійшли однозначного висновку про те, що шлункова переносимість АМГ є кращою, ніж в інших НПЗП [11].

Зрештою, огляд літератури переконливо свідчить про те, що шлункова переносимість АМГ є кращою, ніж у більшості популярних НПЗП. Ідеальний протизапальний засіб має ефективно контролювати запалення шляхом адекватного інгібування простагландинів і водночас бути щадним до ШКТ. Можна стверджувати, що АМГ наближається до цього ідеалу завдяки унікальним як для неселективного НПЗП гастропротекторним властивостям. У цьому полягає його клінічна перевага для пацієнтів, яким показана тривала протизапальна терапія.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Огляд підготовлено за підтримки компанії «Др. Реддіс Лаборація» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарський засіб (інформація про який також наведена в супутньому інфоблоці, див.).

NL-07-11-2022-Rx1-7.1 ч. 1

НАЙЗИЛАТ

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ №10

Особливий НПЗЗ:

амтолметин
допомагає
усунути біль,
захищає шлунок*



Показання:
больовий та запальний синдром при
остеоартриті, ревматоїдному артриті¹



**Найзилат – НПЗП
з гастропротективним
ефектом¹**

ДО



Приймати
натщесерце
(до їди)¹



По 1 таблетці
1-2 рази на добу¹

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Найзилат. Доступ за посиланням: [http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/39399565ECBEB8C8C22585DD0040B63E/\\$file/UA121590101_3DA2.mht](http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/39399565ECBEB8C8C22585DD0040B63E/$file/UA121590101_3DA2.mht). НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат.

* мається на увазі поєднання полегшення суглобового болю внаслідок дії амтолметину гуацилу з можливістю реалізації гастропротективної властивості. Згідно інструкції Найзилат, захисні ефекти зумовлені, як мінімум, двома шляхами: підвищується рівень антиоксидантних ензимів у слизовій оболонці шлунка; в той же час зменшується рівень супероксид-аніонів, пероксинітриду або пероксихлориду та малонового діальдегіду; один з метаболітів амтолметину гуацилу – гваякол (2-метоксифенол) – підвищує рівень шлункової синтази оксиду азоту (NO), що грає суттєву роль в механізмах захисту гастродуоденальної слизової оболонки. Витяг з інструкції для медичного застосування препарату Найзилат[®]

Склад: 1 таблетка містить амтолметину гуацилу 600 мг. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг, по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби. Код АТХ М01А. **Фармакологічні властивості.** Амтолметин гуацил – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) із протизапальним, знеболювальним та жарознижувальним ефектом, що зумовлено пригніченням синтезу простагландинів за рахунок неселективного інгібування ензимів циклооксигенази (ЦОГ), але, на відміну від традиційних НПЗЗ, за рахунок своєї структури забезпечує гастропротекторний, антисекреторний, антиоксидантний ефекти. **Показання.** Больовий та запальний синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату: при остеоартриті, ревматоїдному артриті; при посттравматичному болю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до амтолметину, толметину; повне або неповне поєднання бронхіальної астми, рецидивуючого поліпозу носа або навколососових пазух і непереносимості ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів; ерозивно-виразкові зміни слизової оболонки шлунка і 12-палої кишки, активна шлунково-кишкова кровотеча; цереброваскулярна або інша кровотеча. Діти – протипоказано. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо натщесерце. Рекомендована доза препарату дорослим – по 1 таблетці 1-2 рази на добу. **Побічні реакції.** З боку травної системи: завдяки гастропротекторним властивостям амтолметину гуацилу застосування препарату забезпечує мінімальний ризик проявів побічних реакцій у шлунково-кишковому тракті; рідко поширені – нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль. **Категорія відпуску.** За рецептом. РС ЛЗ № UA/12159/01/01 Наказ МОЗУ № 543 від 19.05.2017 р.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лаборації», Столичне шосе, 103, оф.11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування.

Dr.Reddy's



німесулід
Німесил®



**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО БОЛЮ^{2*}**



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

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

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

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

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

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098,

м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**