Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

№ 4-5 (540-541) 2023 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Доктор медичних наук, професор
Вікторія Сергієнко

Інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9: нові можливості ліпідомодифікувальної терапії при цукровому діабеті

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

Кандидат медичних наук
Максим Федін

Сечова кислота: фізіологічні функції та патогенетичний потенціал

Читайте на сторінці **42**

Доктор медичних наук, професор
Ірина Шаргородська

Вторинна увеальна глаукома

Читайте в рубриці **Офтальмологія** на сторінці **27**

* Загальний наклад із 10.05.2022.

28 000 примірників*

Фастум® гель

Кетопрофен 2,5 % гель

Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах[1]

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. **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 (FI), 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, факс +38 (044) 494 33 89.
UA-Fas-07-2022-V1-Press. Останній перегляд 06.06.2022.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Arthritis Research UK

CHARTERED SOCIETY OF PHYSIOTHERAPY

Спорт і фізичні вправи при остеоартриті

Нефармакологічна терапія є основою лікування остеоартриту (ОА) й рекомендована всім пацієнтам із цим захворюванням. Помірні фізичні навантаження (аеробні й такі, що тренують місцеві м'язи) показано всім пацієнтам з ОА незалежно від віку, супутніх захворювань, тяжкості болю та порушення функції. Порівняно з хворими, які ведуть малорухомий спосіб життя, пацієнти, котрі регулярно (принаймні тричі на тиждень) займаються спортом, незважаючи на ОА, відзначають менший рівень болю та кращу функцію суглобів. Крім того, регулярні фізичні вправи підтримують у належному стані серцево-судинну систему, суглоби та м'язи, дозволяють контролювати масу тіла, сприяють покращенню настрою і психічного здоров'я. Втім, будь-яка фізична активність тією чи іншою мірою асоціюється з ризиком отримання травм залежно від характеру вправ. Травми під час занять спортом зазвичай пов'язані з надмірним навантаженням або недостатньою початковою підготовкою. Отримані ушкодження порушують повсякденну активність та часто потребують тривалого відновлення. У цій статті розглянемо рекомендації британського фонду Research Arthritis UK, які допоможуть пацієнтам з ОА безпечно займатися фізичними навантаженнями та спортом.

Як безпечно виконувати вправи?

Травми під час занять спортом є досить поширеним явищем, особливо якщо займатися регулярно. Втім, дотримання простих правил може суттєво зменшити ризик їхнього виникнення.

Отже, під час занять спортом або виконання фізичних вправ слід дотримуватися таких рекомендацій:

- слід збільшувати навантаження поступово;
- необхідно набирати форму для занять спортом;
- варто придбати правильне спорядження, в т. ч. взуття;
- потрібно навчитися правильно балансувати тіло;
- слід робити розминку;
- необхідно достатньо розігріти тіло;
- потрібно «прислухатися» до свого тіла: якщо відчуваєте біль, зменшіть інтенсивність навантажень, змініть спосіб виконання вправ; якщо біль не зникає, зверніться до лікаря.

Поступово збільшуйте навантаження

Поступове збільшення активності допоможе не лише підготуватися до обраного виду спорту чи діяльності, а й дозволить запобігти травмам. Це пов'язано із тривалим процесом адаптації суглобів, зв'язок і м'язів до підвищених навантажень.

Щоб безпечно підготуватися до виконання вправ, намагайтеся поступово збільшувати:

- їхню частоту (кількість разів на тиждень);
- тривалість (час тренування);
- інтенсивність.

Не забувайте:

- перед початком кожного тренування проводити 5-хвилинну розминку-ходьбу, виконувати нескладні вправи на розтяжку;
- відпочивати після напружених тренувань. Якщо не хочете припиняти тренувань й очікувати на повне відновлення, можете навантажувати іншу групу м'язів або переключитися на інші види тренувань (наприклад, кардіонавантаження).

Набирайте форму для занять спортом

Щоб безпечно перейти до виконання повноцінних тренувань, слід покращити свою фізичну форму. Важливою є цільова підготовка, пов'язана саме з обраним видом спорту. Обов'язково потрібно передбачати аеробні вправи (навантаження, що супроводжуються підвищенням частоти дихання та серцебиття), а також вправи, спрямовані на зміцнення м'язів і підвищення їхньої гнучкості. Також доречно попрацювати над утриманням рівноваги тіла та стійкості.

Наприклад, якщо плануєте розпочати грати у футбол або відновити тренування, слід:

- працювати над зміцненням тих груп м'язів ніг нижніх кінцівок, які задіяні у виконанні стрибків, ударів ногами;
- практикувати спринтерський біг і біг на витривалість;
- виконувати вправи на рівновагу та стійкість;
- бігати на прямих ногах або зі зміною напрямку, відпрацьовувати удари ногами під час бігу;
- зміцнювати м'язи корпуса (м'язи спини, живота, пахової ділянки).

Придбайте правильний інвентар

Щоб зменшити ймовірність травмування, важливо використовувати якісний одяг і спорядження відповідно до обраного виду спорту чи вправ. Для деяких видів спорту важливо придбати якісне захисне спорядження (наприклад, захисні накладки на гомілку для гри у футбол).

Одним із найважливіших елементів спорядження практично для всіх видів спорту є взуття, яке необхідно підбирати ретельно відповідно до біомеханіки руху. Зазвичай під час бігу людина приземляється на зовнішній бік п'яти, після чого стопа перекочується всередину до повного контакту з поверхнею опори. Цей рух, що називається пронацією, поглинає енергію поштовху при приземленні стопи, а також допомагає утримувати рівновагу. Однак нерідко стопа під час бігу перекочується надмірно (гіперпронація) або, навпаки, недостатньо (рис. 1).

В обох випадках спостерігається підвищення навантаження на колінні та кульшові суглоби і хребет, що може сприяти їхньому травмуванню. Підібрати правильне взуття можна в спеціалізованих спортивних магазинах, де допоможуть оцінити тип стопи та стиль бігу.

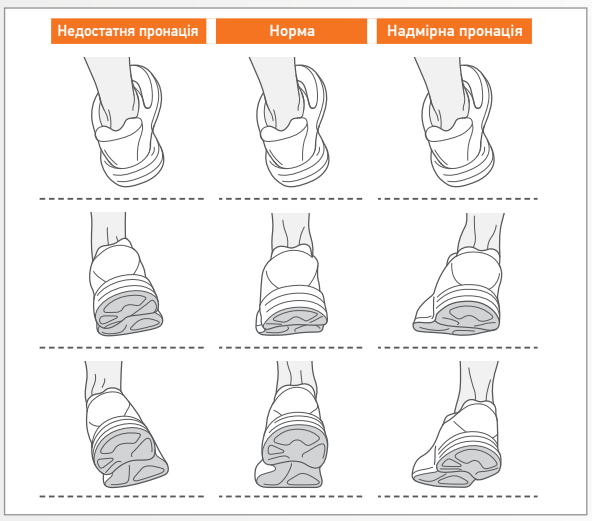


Рис. 1. Пронація стопи

Навчіться контролювати положення тіла

Добре відомо, що виконання правильних рухів під час фізичних вправ або занять спортом може знизити ризик травмування. Загальний принцип полягає у тому, що суглоб є менш уразливим, коли працює у середньому положенні. Якщо суглобові поверхні перебувають у межах граничного положення здійснення руху, ризик травмування суттєво зростає. Наприклад, якщо ви втратили рівновагу, але продовжуєте виконувати певний рух, це може створити надмірне навантаження на певні частини тіла та спричинити травму (рис. 2). Навчання правильному вирівнюванню тіла та відновленню рівноваги є обов'язковою частиною освоєння техніки виконання вправи чи певної спортивної активності.

Правильне положення тіла дуже важливе у вивченні ударної техніки у футболі чи регбі, оскільки на опорну ногу припадає значне навантаження.

Рис. 2. Положення тіла для уникнення травмування

Розминка

Розминка дозволить фізично та розумово налаштуватися на виконання навантажень і може допомогти запобігти травмуванню під час фізичної активності. Загалом розминка має передбачати нетривале кардіонавантаження (наприклад, марш на місці, швидка ходьба, легка пробіжка, нешвидка їзда на велосипеді), щоб поступово підвищити температуру тіла та підготувати м'язи до вправ. На завершення слід зробити легку розтяжку основних груп м'язів, на які здійснюватиметься основне навантаження (рис. 3).

Рис. 3. Легка розтяжка основних груп м'язів

Правильно харчуйтеся

Важливо повноцінно і збалансовано харчуватися, щоб забезпечити організм необхідною енергією для тренувань, відновлення м'язової тканини та підтримки здоров'я кісток. У день тренування бажано вживати продукти, збагачені складними вуглеводами (картопля, крупи, макарони, рис і хліб грубого помелу), які за рахунок повільного розщеплення тривалий час забезпечуватимуть енергією. Без достатньої кількості складних вуглеводів ви швидко втомлюватиметеся, що може зумовити сповільнення реакції та збільшити ризик травм. Для відновлення та росту м'язів необхідно отримувати достатню кількість білка (джерела білка: курка без шкіри, риба, яйця, квасоля, горох, сочевиця та горіхи). Слід збільшити споживання білка, якщо тренування пов'язані з підніманням ваги або мають на меті нарощування м'язової маси.

Підтримуйте водний баланс

Важливо бути впевненим, що ви отримуєте достатню кількість рідини. Як зневоднення, так і надмірна гідратація можуть спричинити зниження працездатності, підвищення ризику травми. За 15 хв до тренування рекомендується випити ≈140 мл рідини; надалі варто робити періодичні паузи та вживати по декілька ковтків рідини. Пийте частіше, якщо інтенсивність вправ збільшується або якщо ви починаєте більше потіти. Це особливо важливо, якщо ви займаєтеся в спекотному середовищі (на вулиці в сонячний день або в тренажерній залі). Важливо не вживати більшої кількості рідини за ту, якої потребує рівень активності. Надмірна гідратація може зумовити розвиток гіпонатріємії, яка вважається небезпечним станом і потребує надання негайної медичної допомоги.

Продовження на стор. 10.

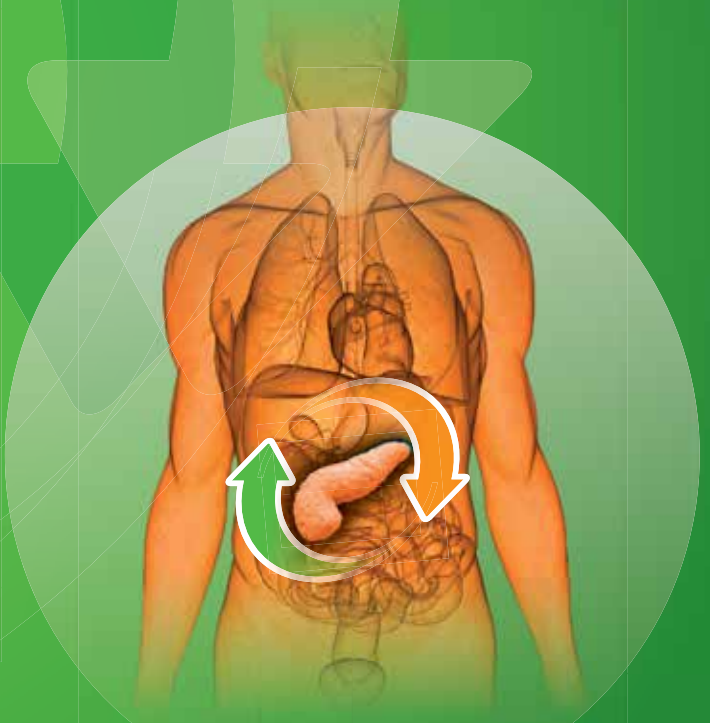
Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів в галузі охорони здоров'я

П. І. Б. _____

Олтар®

Глімепірид

Подвійна дія для надійного контролю глікемії[1]



UA_Olt_05_2021_V1_Print.
Затверджено до друку: 13.04.2021.

ОЛТАР® 1 мг / ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг 2 / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг [3]

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

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.
За детальною інформацією (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препаратів Олтар 1-2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №971 від 28.08.2017 та Олтар 4-6 № 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України Р. П. № UA/6108/01/01, № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

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

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Глікемічні цілі:
стандарти лікування діабету від ADA (2023)

Наприкінці минулого року Американська діабетологічна асоціація (American Diabetes Association, ADA) оновила свої клінічні настанови «Стандарти надання медичної допомоги особам із цукровим діабетом». У цьому випуску нашої газети пропонуємо читачам ознайомитися з розділом, присвяченим глікемічним цілям.

Оцінка глікемічного контролю

Контроль глікемії оцінюється за допомогою вимірювання глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), безперервного моніторингу рівня глюкози (CGM) і рутинного моніторингу рівня глюкози в крові (BGM).

Показник HbA_{1c} відображає середню глікемію протягом приблизно 3 міс. Тест є основним інструментом для оцінки глікемічного контролю та має сильну прогностичну цінність щодо ускладнень цукрового діабету (ЦД). Отже, тестування на рівень HbA_{1c} слід проводити в усіх людей із ЦД під час первинного обстеження та регулярно згодом. Частота оцінки рівня HbA_{1c} має залежати від клінічної ситуації, плану лікування та рішення клініциста.

Рекомендації

6.1. Оцінка глікемічного статусу (HbA_{1c} або інші показники глікемії, як-от час перебування в діапазоні чи індикатор управління глюкозою), необхідна щонайменше 2 р/рік пацієнтам, які досягають цілей лікування (і мають стабільний контроль глікемії).

6.2. Оцінка глікемічного статусу необхідна щонайменше 1 р/квартал і частіше (за потреби) хворим, терапія котрих нещодавно змінилася та/або які не досягають цільових показників глікемії.

Обмеження HbA_{1c}

Хоча індивідуальна варіабельність HbA_{1c} є меншою порівняно зі звичайним вимірюванням рівня глюкози в крові, клініцистам слід зважено використовувати HbA_{1c} як єдину основу для оцінки контролю глікемії, особливо якщо результат є наближеним до порогового значення, що може спонукати до зміни медикаментозної терапії.

Деякі стани, що впливають на еритроцити, можуть зумовити розбіжності між показником HbA_{1c} і справжньою середньою глікемією пацієнта, наприклад, гемолітична та інші анемії, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, нещодавнє переливання крові, використання препаратів, що стимулюють еритропоез, термінальна стадія ниркової недостатності й вагітність.

Також важливо розуміти, що HbA_{1c} не відображає варіабельності глікемії або епізодів гіпоглікемії. Для пацієнтів, схильних до значної варіабельності глікемії, особливо людей із ЦД 1 або 2 типу з тяжким дефіцитом інсуліну, глікемічний контроль найкраще оцінювати за допомогою комбінації результатів BGM/CGM і HbA_{1c}.

Кореляція між BGM і HbA_{1c}

У таблиці 1 продемонстровано кореляцію між рівнями HbA_{1c} і середніми рівнями глюкози на основі міжнародного дослідження A1C-Derived Average Glucose (ADAG), у якому взяли участь 507 дорослих осіб із ЦД 1 та 2 типу і без нього. Експерти ADA й Американської асоціації клінічної хімії (AACC) дійшли висновку, що кореляція (r=0,92) у дослідженні ADAG є достатньо сильною, щоб виправдати очікування клініцистів щодо отримання уявлення про середній рівень глікемії на основі показника HbA_{1c}.

Утім, за допомогою іншого аналізу доведено, що показник HbA_{1c} може занижувати чи переоцінювати середній рівень глюкози в окремих осіб. Саме тому BGM або CGM мають значний потенціал для оптимізації глікемічного контролю.

Таблиця 1. **Розрахунковий середній рівень глюкози на основі показника HbA_{1c}**

HbA_{1c} (%)	мг/дл	ммоль/л
5	97 (76-120)	5,4 (4,2-6,7)
6	126 (100-152)	7,0 (5,5-8,5)
7	154 (123-185)	8,6 (6,8-10,3)
8	183 (147-217)	10,2 (8,1-12,1)
9	212 (170-249)	11,8 (9,4-13,9)
10	240 (193-282)	13,4 (10,7-15,7)
11	269 (217-314)	14,9 (12,0-17,5)
12	298 (240-347)	16,5 (13,3-19,3)

Примітка: дані в дужках – 95% довірчий інтервал (ДІ). Кореляція між HbA_{1c} і середнім рівнем глюкози становила 0,92. Калькулятор для перетворення результатів HbA_{1c} у середній рівень глюкози в мг/дл або ммоль/л доступний на professional.diabetes.org/eAG .

Відмінності HbA_{1c} у різних популяціях

У дослідженні ADAG не було виявлено суттєвих відмінностей між різними расовими й етнічними групами. Що стосується осіб з іншими варіантами гемоглобіну, то одні реагенти не виявляють статистично значущої різниці, тоді як інші демонструють достовірні (хоча й не клінічно значущі) відмінності. Х-зчеплений дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (мутація G202A) був пов'язаний зі зниженням HbA_{1c} на ≈0,8% у гомозиготних чоловіків і на 0,7% у гомозиготних жінок порівняно з тими, хто не мав цієї ознаки.

Невелике дослідження виявило статистично значущу кореляцію між показником HbA_{1c} і середнім рівнем глюкози в крові в дітей із ЦД 1 типу, хоча кореляція (r=0,7) була значно нижчою, ніж у дослідженні ADAG.

Рис. 1. Фактори пацієнта та захворювання, що використовуються для визначення оптимальних цільових показників глікемії

Чи існують клінічно значущі відмінності в тому, як HbA_{1c} пов'язаний із середнім рівнем глюкози в дітей або в різних етнічних популяціях, є предметом подальшого вивчення. Доки додаткові докази не будуть доступними, доцільно встановлювати цілі HbA_{1c} для цих груп населення з урахуванням індивідуальних результатів CGM, BGM і HbA_{1c}.

Оцінка рівня глюкози шляхом безперервного моніторингу

Рекомендації

6.3. Стандартизовані односторінкові звіти про рівень глюкози із пристроїв CGM із візуальними підказками, як-от амбулаторний профіль глюкози, слід розглядати як стандартний звіт для всіх пристроїв CGM.

6.4. Час у діапазоні (TIR) пов'язаний з ризиком мікросудинних ускладнень і може бути використаний для оцінки глікемічного контролю. Крім того, час, нижчий або вищий за діапазон, є корисним параметром для оцінки плану лікування.

Хоча HbA_{1c} наразі є основним показником контролю рівня глюкози та цінним маркером ризику розвитку ускладнень діабету, такі показники CGM, як час у діапазоні, нижче за діапазон, вище за діапазон, а також індикатор управління глюкозою, надають інформацію для персоналізованішого плану лікування діабету.

Опубліковані дані двох ретроспективних досліджень свідчать про сильну кореляцію між TIR і HbA_{1c} із цільовим значенням TIR 70%, що відповідає показнику HbA_{1c} ≈7%.

Глікемічні цілі

Рекомендації

6.5a. Цільове значення HbA_{1c} для більшості дорослих (окрім вагітних жінок) становить <7% (53 ммоль/моль), якщо його досягнення не супроводжується значною гіпоглікемією.

6.5b. Якщо для оцінки глікемії використовується амбулаторний профіль глюкози / індикатор управління глюкозою, паралельною глікемічною метою для більшості дорослих (окрім вагітних жінок) є TIR >70% із часом, нижчим за діапазон <4%, і часом, нижчим за 54 мг/дл <1%. Для ослаблених пацієнтів або осіб із високим ризиком гіпоглікемії рекомендується цільове значення TIR >50% із часом, нижчим за діапазон <1%.

6.6. Для деяких пацієнтів з урахуванням їхніх побажань та оцінки лікаря можуть бути прийнятними та навіть корисними нижчі цільові рівні HbA_{1c}, якщо цього можна досягти безпечно без значної гіпоглікемії чи інших побічних ефектів лікування.

6.7. Менш суворі цілі HbA_{1c} (наприклад, <8% – 64 ммоль/моль) можуть бути прийнятними для пацієнтів з обмеженою очікуваною тривалістю життя або коли шкода від лікування є більшою за користь. Клініцисти повинні розглянути можливість деінтенсифікації терапії, якщо це доречно, щоб зменшити ризик гіпоглікемії у пацієнтів із неадекватно жорсткими цільовими рівнями HbA_{1c}.

6.8. Періодично переоцінюйте цілі на основі індивідуальних критеріїв на рисунку 1.

6.9. Встановлення глікемічних цілей під час консультацій може покращити результати лікування пацієнтів.

Встановлення та зміна цілей HbA_{1c}

Під час установлення цільових показників глікемії необхідно враховувати багато факторів. ADA запропоновано загальні цілі, прийнятні для багатьох людей, але підкреслено

Продовження на стор. 6.

Глікемічні цілі:
стандарти лікування діабету від ADA (2023)

Продовження. Початок на стор. 5.

важливість індивідуалізації на основі ключових характеристик пацієнта. Глікемічні цілі слід ухвалювати спільно з пацієнтом.

Тяжка або часта гіпоглікемія є абсолютним показанням для зміни планів лікування, в т. ч. установлення вищих цілей глікемії.

ЦД – хронічне захворювання, що прогресує десятиліттями. Мета, яка може бути прийнятною для людини на ранніх стадіях діабету, із часом змінюється. Пацієнти з нещодавно діагностованим ЦД та/або хворі без супутніх захворювань, які обмежують тривалість життя, можуть отримати користь від інтенсивного контролю, що доведено запобігає мікросудинним ускладненням. За допомогою досліджень DCCT/EDIC і UKPDS продемонстровано наявність ефекту метаболічної пам'яті, коли відносно нетривалий період інтенсивного контролю надав переваги, що тривали десятиліттями після того, як контроль закінчився. Отже, обмежений період інтенсивного контролю до майже нормального рівня HbA_{1c} може надати стійкі переваги, навіть якщо контроль згодом деінтенсифікується зі зміною характеристик пацієнта. Із часом можуть з'явитися супутні захворювання, що скоротять очікувану тривалість життя і в такий спосіб зменшать потенціал отримання переваг від інтенсивного контролю. Крім того, з більшою тривалістю захворювання ЦД може стати складнішим для контролю, що збільшує ризики та тягар терапії. Отже, цілі HbA_{1c} варто переоцінювати із часом, щоб збалансувати ризики та переваги, коли змінюються фактори пацієнта.

Рекомендовані глікемічні цілі для більшості дорослих пацієнтів (за винятком вагітних) продемонстровано в таблиці 2.

Таблиця 2. **Рекомендовані цільові показники глікемії для більшості дорослих пацієнтів із ЦД (за винятком вагітних)**

HbA_{1c}	<7,0% (53 ммоль/моль) *#
Рівень глюкози в плазмі капілярної крові перед прийомом їжі	80-130 мг/дл * (4,4-7,2 ммоль/л)
Піковий постпрандіальний рівень глюкози в плазмі капілярної крові†	<180 мг/дл * (10,0 ммоль/л)

*Примітки: * – більш або менш суворі цілі глікемії можуть бути прийнятними для окремих пацієнтів; # – для оцінки глікемічного контролю може бути використаний CGM, як зазначено в рекомендації 6.5b. Цілі слід індивідуалізувати на основі тривалості діабету, віку / очікуваної тривалості життя, супутніх захворювань, відомих серцево-судинних захворювань або прогресувальних мікросудинних ускладнень, неусвідомлення гіпоглікемії та індивідуальних міркувань пацієнта;*
† – рівень глюкози після прийому їжі може бути цільовим показником, якщо цілей HbA_{1c} не досягнуто, незважаючи на досягнення цільових показників рівня глюкози перед прийомом їжі. Вимірювання рівня глюкози слід проводити через 1-2 год після початку прийому їжі – зазвичай це є максимальним рівнем у людей з діабетом.

Установлення пре- та постпрандіальних цілей глікемії – складна проблема. В деяких епідеміологічних дослідженнях підвищені значення рівня глюкози після навантаження (2-годинний пероральний тест на толерантність до глюкози) асоціювалися з підвищеним серцево-судинним ризиком незалежно від рівня глюкози в плазмі натще, тоді як інтервенційні випробування не продемонстрували того, що постпрандіальна глікемія – це фактор серцево-судинного ризику незалежно від HbA_{1c}. У людей з діабетом постпрандіальна гіперглікемія негативно впливає на сурогатні маркери судинної патології, як-от ендотеліальна дисфункція. Зрозуміло, що постпрандіальна гіперглікемія (як і глікемія натще) сприяє підвищенню рівня HbA_{1c}, причому її відносний внесок є більшим за рівнів HbA_{1c}, наближених до 7% (53 ммоль/моль). Проте дослідження показали, що HbA_{1c} – основний провісник ускладнень, а знакові випробування контролю глікемії, як-от DCCT і UKPDS, переважно покладалися на показники глікемії натще. Крім того, рандомізоване контрольоване дослідження за участю пацієнтів із відомими серцево-судинними захворюваннями не виявило жодних кардіоваскулярних переваг за використання схем інсулінотерапії, орієнтованих на постпрандіальну глікемію, порівняно зі схемами, спрямованими на рівень глюкози натще.

Отже, доцільно перевіряти постпрандіальний рівень глюкози в осіб, які мають значення глікемії натще в межах цільових показників, але значення HbA_{1c} вище за цільове. Крім того, при інтенсифікації інсулінотерапії вимірювання постпрандіального рівня глюкози в плазмі через 1-2 год після початку прийому їжі (за допомогою BGM або CGM) і використання методів лікування, спрямованих на зниження постпрандіального рівня глюкози в плазмі до <180 мг/дл (10,0 ммоль/л), може допомогти знизити HbA_{1c}.

Аналіз даних 470 учасників дослідження ADAG (237 із ЦД 1 типу та 147 із ЦД 2 типу) виявив, що діапазони глікемії, наведені в таблиці 1, є достатніми для досягнення цілей і зниження ризику гіпоглікемії. Ці висновки підтверджують, що цільовий рівень глюкози натще можна послабити без порушення загального глікемічного контролю, виміряного HbA_{1c}. Ці дані спонукали до перегляду рекомендованого ADA цільового рівня глюкози натще до 80-130 мг/дл (4,4-7,2 ммоль/л), але не вплинули на визначення гіпоглікемії.

Гіпоглікемія

Гіпоглікемія є основним обмежувальним фактором у лікуванні гіперглікемії при ЦД 1 і 2 типу (табл. 3).

Рекомендації

6.10. Оцінювати минулі епізоди гіпоглікемії та її ризик у майбутньому слід під час кожного візиту пацієнта. Усвідомлення гіпоглікемії необхідно визначати за допомогою перевірених інструментів.

6.11. Глюкоза (≈15-20 г) є кращим методом лікування гіпоглікемії для людей у свідомості з рівнем глюкози в крові <70 мг/дл (3,9 ммоль/л), хоча можна використовувати будь-яку форму вуглеводів, що містить глюкозу. Через 15 хв після допомоги, якщо моніторинг рівня глюкози в крові показує тривалу гіпоглікемію, лікування слід повторити. Коли рівень глюкози нормалізується, людина повинна вжити їжу, щоб запобігти повторенню гіпоглікемії.

6.12. Глюкагон варто призначати всім особам із підвищеним ризиком гіпоглікемії 2 або 3 рівня, щоб він був доступним пацієнту за потреби. Опікуни, шкільний персонал або члени сім'ї, які надають підтримку цим особам, повинні знати, де знаходиться препарат, коли і як його застосовувати. Введення глюкагону не обмежується медичними працівниками.

6.13. Неусвідомлення гіпоглікемії або ≥1 епізод тяжкої гіпоглікемії (3 рівня) потребує проведення навчання щодо профілактики гіпоглікемії, а також повторної оцінки й коригування плану лікування для зменшення ризику гіпоглікемії.

6.14. Пацієнтам, які отримують інсулін і котрі не усвідомлюють гіпоглікемії або мали 1 епізод гіпоглікемії 3 рівня чи 1 гіпоглікемічну подію 2 рівня без зрозумілих причин, слід рекомендувати підвищити цільовий рівень глікемії, щоб суворо уникати гіпоглікемії щонайменше протягом декількох тижнів, аби частково зменшити неусвідомлення гіпоглікемії та знизити ризик майбутніх епізодів.

6.15. Рекомендується постійна оцінка когнітивних функцій із підвищеною пильністю щодо гіпоглікемії з боку клініцистів, пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, якщо виявлено порушення або зниження когнітивних функцій.

Таблиця 3. **Класифікація гіпоглікемії**

Рівні	Глікемічні критерії / опис
1	Глюкоза <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) і ≥54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
2	Глюкоза <54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
3	Тяжка подія, що характеризується зміною психічного та/або фізичного стану, а також потребує сторонньої допомоги для лікування гіпоглікемії

За матеріалами: Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes. 2023. Diabetes Care 2023; 46 (Supplement_1): S. 97-110.

Підготувала ***Наталя Александрук***

Від редакції

Отже, досягнення глікемічних цілей залишається наріжним каменем лікування ЦД 2 типу. Яким же має бути вибір цукрознижувальних препаратів з огляду на цю мету?

Препаратом першої лінії у терапії ЦД 2 типу є метформін як засіб із найкращим співвідношенням цукрознижувальної ефективності, кардіопротекції, профілю безпеки та доступної вартості. В Україні зареєстрований доступний німецький метформін – Сіофор® (компанія «Берлін-Хемі»), який знижує продукування глюкози в печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу, підвищує чутливість м'язів до інсуліну, покращує захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізацію, а також уповільнює усмоктування глюкози в кишечнику.

Що стосується обрання «компаньйона» для метформіну, то для осіб із супутніми серцево-судинними захворюваннями в сучасних стандартах медичної допомоги рекомендовано насамперед розглянути агоністи рецепторів ГПП-1 та інгібітори НЗКТГ. Для інших пацієнтів нашої країни в непростих економічних умовах оптимальний вибір – додавання до метформіну сучасних похідних сульфонілсечовини, а саме – глімепіриду. Разом із доступністю він має чудове співвідношення ефективності та безпеки, в т. ч. кардіоваскулярної. Лише щодо глімепіриду з усіх похідних сульфонілсечовини експерти ADA в своїх стандартах підкреслюють його серцево-судинну безпеку.

Що стосується теми статті – досягнення глікемічних цілей, глімепірид має переваги над деякими іншими цукрознижувальними препаратами. Так, J.M. Amate та співавт. (2015) провели систематичний огляд із метааналізом, присвячений порівнянню глімепіриду й інгібіторів ДПП-4 на додачу до метформіну в другій лінії фармакотерапії ЦД 2 типу. Пацієнти, які отримували глімепірид, мали на 12% більше зниження рівня порівняно з тими, хто отримував лікування інгібіторами ДПП-4 (рис. 2). Частка хворих, котрі досягли цільового рівня HbA_{1c} <7%, також продемонструвала перевагу глімепіриду порівняно з інгібіторами ДПП-4 (ВШ 1,14, ДІ 1,01-1,28; I2=13,5%).

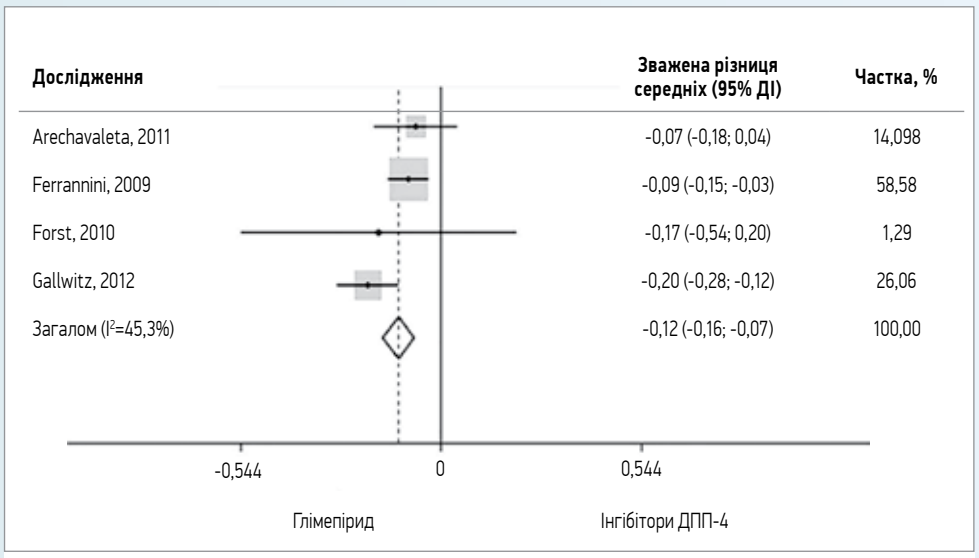


Рис. 2. Метааналіз зниження HbA_{1c} (%) після лікування глімепіридом та інгібіторами ДПП-4

В Україні глімепірид європейського виробництва представлений компанією «Берлін Хемі» під назвою Олтар®. Лінійка дозувань 2, 3, 4 або 6 мг глімепіриду в 1 таблетці дозволяє індивідуально підбирати цукрознижувальну терапію та плавно титрувати добову дозу з інтервалом 1 мг.

Дитяче ожиріння:
чи лише дієта відіграє вирішальну роль?

2-3 березня відбувся семінар із міжнародною участю «Дні нутриціології та дієтології в Одесі», на якому обговорювали нові можливості застосування нутрицевтиків, ефективність і безпечність дієтичної саплементації, нутриціологічну та дієтологічну практику в період воєнного стану, а також окрему увагу приділяли діагностиці та лікуванню дефіцитних станів. Поняття дитячого ожиріння, його наслідки, діагностичні критерії та методи запобігання розглянула у своїй доповіді доцент кафедри педіатрії № 1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Марта Степанівна Яцула.

М.С. Яцула

У більшості країн світу спостерігається прогресивне збільшення частки осіб з ожирінням серед як дитячого, так і дорослого населення. За останні 40 років кількість дітей з ожирінням зросла в понад 10 разів – з 11 млн до 124 млн. Прогнозується, що з 2020 по 2035 р. поширеність дитячого ожиріння зросте на 100%. Хоча причини виникнення ожиріння вже давно відомі вченим, відзначається мала обізнаність про те, які можуть бути наслідки для здоров'я людини.

Ожиріння – це хронічне рецидивне захворювання, що проявляється надлишковим накопиченням жирової тканини та є наслідком дисбалансу споживання й витрати енергії в осіб зі спадковою схильністю або без неї. Вживання всього лише 5% «зайвих» калорій може призвести до накопичення близько 5 кг жирової тканини на рік. Діти, які мають ожиріння, страждають на цю недугу й у дорослому віці. Це, своєю чергою, призводить до низької успішності в школі, заниженої самооцінки, уникнення контактів з однолітками та високої ймовірності булінгу.

Марта Степанівна зауважила, що ожиріння пов'язане з багатьма захворюваннями, як-от цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба, передчасна смерть у дорослому віці від серцево-судинних захворювань, ранній атеросклероз, дисліпідемія, неалкогольна жирова хвороба печінки, апное уві сні, ювенільний некроз головки стегнової кістки.

До основних причин ожиріння належать:

- економічне зростання;
- доступність висококалорійної їжі, вестернізація харчування;
- зміна способу життя;
- зниження фізичної активності.

Вже давно відомі чинники надмірної маси тіла й ожиріння. Серед них маса тіла при народженні понад 4 кг і менш як 2,5 кг, патологічна прибавка маси тіла під час вагітності, гіперглікемія в матері та гестаційний цукровий діабет, народження шляхом кесаревого розтину, порушення термінів уведення прикорму. Окремий негативний вплив має паління матері до й особливо під час вагітності. В одному з досліджень було виявлено, що в дітей, народжених від матерів, які курили впродовж II триместру вагітності, маса тіла була більшою порівняно з іншими новонародженими. Низький рівень освіти матері, низький сумарний дохід родини (неякісні харчові продукти, відсутність занять спортом, гірший доступ до медичних послуг) відіграють не менш важливу роль у виникненні надлишкової маси тіла, а згодом й ожиріння. У старшому віці до розвитку ожиріння можуть призвести надмірне використання електронних ґаджетів, тривалий перегляд телевізійних програм, порушення режиму сну (особливо в дітей шкільного віку), харчування поза домом.

Доповідачка пояснила, що жир інтенсивно утворюється протягом перших 9 міс життя дитини, далі спостерігається певна стабілізація з наступною активацією в 5-7 років і в підлітковому віці. До критичних вікових періодів для формування ожиріння в дитини відносять такі: ранній дитячий вік (до 3 років), 5-7 років і пубертатний період (від 12-14 до 16-17 років).

Психологічні механізми

Надмірне споживання їжі, що призводить до ожиріння, дуже часто зумовлене не фізичним голодом, а психологічними причинами. Ожиріння може мати важливе значення з погляду стосунків мати – дитина й інших стосунків у родині. Ожиріння дитини може відігравати певну роль у переживанні емоцій і соціальних стосунках з однолітками й дорослими. Останні дослідження вказують на роль хронічного стресу та змін у секреції та дії глюкокортикоїдів у розвитку надмірної ваги й ожиріння. Важливу роль у надмірному харчуванні відіграють також неефективні механізми емоційної регуляції, пов'язані з переживанням процесів збудження над процесами гальмування. Це призводить до унікального стилю подолання емоційної напруги, зниження здатності відкладати задоволення й імпульсивності. Проте не потрібно забувати про генетичні форми ожиріння: синдроми Прадера – Віллі, Лоуренса – Муна – Барде – Бідля, Альстрема, Фреліха, псевдогіпопаратиреоз, які потребують обов'язкової консультації генетика.

Діагностика надмірної маси тіла й ожиріння

До 2 років ожиріння діагностують за допомогою співвідношення ваги до довжини тіла >97-го процентилю згідно з антропометричними стандартами Всесвітньої організації охорони здоров'я. До 19 років надмірну вагу визначають як індекс маси тіла >85-го процентилю (>150), ожиріння – >97-го процентилю (>2SD), тяжке ожиріння – >99-го процентилю (>3SD).

Характер розподілу жиру у вісцеральних жирових депо чи в підшкірно-жировій клітковині зумовлює кардіометаболічні ризики. Накопичення вісцеральної жирової тканини пов'язане з метаболічним ускладненням. Окружність талії вимірюється на рівні середини між нижнім ребром і гребенем клубової кістки. До 16 років окружність талії >90 процентилів для віку та статі визначає абдомінальне ожиріння й пов'язана з підвищеним кардіометаболічним ризиком. Після 16 років використовують граничні значення абдомінального ожиріння для дорослих (94 см для чоловіків і 80 см для жінок).

Під час огляду оцінюються дерматологічні прояви ожиріння: папіломатоз, стрії, *acanthosis nigricans*. Останній асоціюється з цукровим діабетом 2 типу, метаболічним синдромом і майже завжди є провідним симптомом синдрому полікістозу яєчників.

Обов'язковими під час діагностування надлишкової маси тіла є вимірювання артеріального тиску й визначення артеріальної гіпертензії (передгіпертензія – 90-95 процентиль – корекція ваги, підвищення рівня фізичної активності, правильне харчування). Якщо немає кардіоваскулярних або реальних проявів, медикаментозне лікування не призначається.

Крім того, потрібно виконати певні лабораторні дослідження задля виключення ускладнень, а саме визначити ліпідний спектр крові, рівень С-пептиду, інсуліну, індекс HOMA, глікований гемоглобін, уміст адипоцитокінів (лептину, резистину, адипонектину) в крові, а також глюкози в крові з проведенням тесту толерантності до глюкози. Рекомендується виконати деякі інструментальні дослідження, як-от ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, щитоподібної залози, електро- й ехокардіографія. Також можуть бути корисні консультації ендокринолога, кардіолога, генетика, гінеколога, невролога, офтальмолога.

Лікування надлишкової маси тіла й ожиріння

Дієта

Недостатнє споживання овочів, фруктів, молока, споживання занадто великої кількості висококалорійних закусок, недостатня кількість прийомів їжі, пропуск сніданку, вживання підсолоджених напоїв, харчування поза домом, їда перед екраном телевізора – все це спричиняє розвиток ожиріння в дітей. В одному з досліджень виявили, що серед дітей віком 5-7 років поширеність ожиріння зменшилася зі збільшенням кількості прийомів їжі впродовж дня. У групі дітей, які харчувалися ≤3 рази на день, 15% мали надлишкову вагу, 4,2% – ожиріння. Серед дітей, які харчувалися ≥5 разів на день – 8,1 та 1,7% відповідно. Діти, які регулярно пропускали сніданок, мали в 4,5 раза більший ризик ожиріння, ніж ті, хто регулярно снідав.

Фізична активність

Дослідження, проведені в 49 країнах, продемонстрували, що діти та підлітки проводять від 246 до 187 хв на день сидячи. Європейські діти проводять близько 2,7 год перед монітором. Глобальні тенденції, зокрема надмірне проведення часу перед екраном, створюють покоління «неактивних дітей». Під час пандемії частка дітей, які проводять перед екраном понад 2 год на день, зросла з 66 до 88%. Відсутність активності та сидіння більш як 4 год на день значно підвищують ризик виникнення серцево-судинних захворювань, діабету й ожиріння, скорочують час сну, а також погіршують соціальну та психологічну поведінку.

Малорухливий спосіб життя

Малорухливий спосіб життя, ожиріння, відеоігри є «новим коктейлем тромбофілії» в підлітків. Потрібно терміново запроваджувати заходи, які спрямовані на зміну сидячого способу життя як у школі, так і вдома. Всього три 5-хвилинні прогулянки протягом робочого дня можуть повернути назад зміни, спричинені тривалим сидінням, у периферичних артеріях нижніх кінцівок. Дослідження показало, що підйом сходами, який вважається високоінтенсивним навантаженням, спалює більше калорій на хвилину, ніж біг. Запровадження активних відеоігор для збільшення щоденних витрат енергії в дітей, які страждають на ожиріння, не є заміною спортивним заняттям, але може сприяти зменшенню часу, проведеного сидячи. Залучення дітей до повсякденних справ, як-от прибирання після їди, вигулювання собаки, викидання сміття, скорочує час перебування в положенні сидячи. Письмовий стіл із регульованою висотою або сидіння у вигляді м'яча забезпечують «активне сидіння». М'ячі сприяють кращій концентрації під час навчання, ніж короткий період інтенсивної активності. Також покращується концентрація уваги. Вимірювання кількості кроків і використання застосунків для здоров'я на телефоні є ефективними способами збільшити активність дитини, а отже, знизити масу тіла. Сидячий спосіб життя в дітей із надмірною вагою варто скоротити до 2 год на день.

Сон і надмірний час перед екраном

Обмеження сну в дітей і підлітків пов'язане з підвищеним ризиком збільшення ваги, вісцерального ожиріння та маси жиру в організмі, які можуть зберігатися або навіть проявлятися через кілька років. Збільшення фізичної активності принаймні на 60 хв на день покращує гігієну сну та знижує ризик розвитку надмірної ваги або ожиріння. Надмірне використання комп'ютерів, планшетів, смартфонів, особливо ввечері та вночі, може мати руйнівний вплив на режим сну, що призводить до більшого бажання їсти вночі та перекусити вдень.

Висновки

Можна виокремити основні напрями в роботі з ожирінням:

- виключення ендокринних, генетичних причин;
- ознайомлення з наслідками ожиріння;
- надання рекомендацій щодо харчування та режиму дня, сну;
- оптимізація фізичної активності;
- спостереження в динаміці за показниками росту та маси тіла.

Отже, ожиріння – це тяжке захворювання, що складно піддається лікуванню, потребує тривалого спостереження, тому йому краще вчасно запобігати. Комплексний підхід до контролю ваги в дітей з урахуванням віку, тяжкості ожиріння та наявності пов'язаних з ожирінням захворювань забезпечує найкращий ефект. Комбіновані втручання, що складаються з модифікації дієти, фізичної активності, поведінкової терапії та навчання, є ефективними для покращення метаболічних і антропометричних показників у дітей. Ми маємо реальну можливість змінити майбутнє дитини.

Підготувала ***Олександра Гуменюк***

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

Ефекти β-блокаторів на вуглеводний та ліпідний метаболізм

О.М. Радченко

Сер Джеймс Блек

Одним із найвагоміших винайдень із часу відкриття дигіталісу Нобелівський комітет назвав синтез і дослідження β-блокаторів (ББ) під керівництвом Джеймса Блека (James Whyte Black), який отримав за нього Нобелівську премію в 1988 р. Приблизно 60 років тому створено пропранолол, який поклав початок ері клінічного використання ББ із властивостями, яких перший препарат не мав: селективність, внутрішня симпатоміметична активність, гідрофільність, додаткові вазодилатувальні характеристики.

На сьогодні абсолютно доведено здатність ББ знижувати смертність і частоту серцево-судинних подій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гострим та перенесеним раніше інфарктом міокарда, хронічною серцевою недостатністю (рівень доказів 1А), стенокардією напруги (1В), тахіаритміями (1С). З огляду на рекомендації щодо тривалого (а подеколи й пожиттєвого) застосування ББ украй важливого значення набувають їхні ефекти на вуглеводний та ліпідний обміни, що не перестає бути предметом наукових дискусій. Вирішення питання використання ББ за порушення вуглеводного обміну порівнюють із рухом маятника, оскільки тривалий час вважалося, що ББ через свої несприятливі метаболічні впливи протипоказані пацієнтам із цукровим діабетом (ЦД) [20, 21].

Вплив β-адреноблокаторів на вуглеводний метаболізм

Вуглеводний обмін – складний процес, основними регуляторними органами якого є печінка та підшлункова залоза [1, 16], яка виробляє інсулін. У його регуляції беруть участь контрінсулярні гормони: глюкагон, гормони щитоподібної залози та надниркових залоз (глюкокортикоїди), гормон росту. Контрінсулярні ефекти чинять також катехоламіни, які стимулюють глікогеноліз у печінці та м'язах унаслідок збільшення синтезу цАМФ усередині клітини. Як і всі інші органи та системи організму, відповідальні за обмін вуглеводів, клітини містять на поверхні масу рецепторів, у т. ч. адренорецептори. На жаль, на відміну від кардіоміоцитів, адренорецептори клітин підшлункової залози та печінки менш вивчені, тому дані літератури щодо підтипів наявних рецепторів є неоднозначними, проте немає сумніву, що на клітинах існують рецептори із протилежною дією [4, 29, 30] (табл. 1). Вважають, що клітини острівців підшлункової залози мають β_3-рецептори, блокада яких спричиняє зменшення секреції інсуліну та глюкагону, тоді як загалом протилежну дію має блокада α_2-рецепторів на тих самих клітинах. Натомість блокада β_2-адренорецепторів (за іншими даними, β_1 чи β_3) на гепатоцитах зумовлює сповільнення глікогенолізу та глюконеогенезу в печінці, що, своєю чергою, також викликає зменшення вивільнення інсуліну. Блокада β_3-рецепторів на адипоцитах послаблює ліполіз [30] і спричиняє зміну чутливості до інсуліну, що дотепер остаточно не вивчено.

Таблиця 1. **β-адренорецептори та їхня роль у вуглеводному обміні**

Рецептор	Клітини	Ефект блокади
$\beta_{3(2)}$	Клітини панкреатичних острівців	Зменшення інкреції інсуліну та глюкагону
α_2		Стимуляція вивільнення інсуліну
$\beta_{1(2,3)}$, α_1	Гепатоцити	Сповільнення глікогенолізу, гіпоглікемія
β_3	Адипоцити	Послаблення ліполізу, зміна чутливості до інсуліну
β_2	Тиреоцити, що опосередковують перехід T_4 у T_3	Зменшення продукції контрінсулярних гормонів щитоподібної залози

Саме тому вплив ББ на 2-й та 3-й підтипи адренорецепторів може зумовити зміни вуглеводного метаболізму: зменшення продукції інсуліну, сповільнення (послаблення) ліполізу та гіпоглікемії, а також зниження продукції контрінсулярних гормонів, що ще більше порушує внутрішню регуляцію вивільнення інсуліну. Це разом із блокадою β_3-рецепторів у панкреатичних острівцях може супроводжуватися підвищенням глікемії та появою інсулінорезистентності, що запускає хибне коло метаболічного синдрому, складові частини якого ще більше обтяжують одна одну. Однак усі відомі сучасні ББ, які широко застосовуються в кардіології, – це насамперед блокатори β_1-рецепторів (кардіоселективні), які не є основними рецепторами клітин підшлункової залози, печінки, жирової тканини, щитоподібної залози, що опосередковують вуглеводний обмін, тому сучасні ББ не мають таких ефектів на параметри вуглеводного метаболізму, хоча за умов їх використання **у високих дозах вони діють як неселективні, тому можуть викликати певні метаболічні ефекти**.

Негативна дія ББ на вуглеводний обмін була описана одночасно з обґрунтуванням доцільності їхнього медичного застосування. Відомо, що в хворих на ЦД 1 типу неселективні ББ підвищують небезпеку прихованої гіпоглікемії, а після парентерального введення інсуліну вони стримують повернення рівня глікемії до нормального [30]. Небезпека прихованої гіпоглікемії зумовлена тим, що ББ можуть маскувати клінічні її прояви, зокрема тремор і тахікардію. Однак інші ознаки гіпоглікемії (пітливість) залишаються, а їхня діагностична цінність зростає [9, 30]. Крім того, описано, що неселективні та кардіоселективні β-адреноблокатори підвищують резистентність тканин до інсуліну і рівень глікозильованого гемоглобіну [30, 37]. Негативну дію на вуглеводний обмін доповнює описаний судинозвужувальний вплив перших неселективних ББ, що має особливе значення для хворих на ЦД, який часто ускладнюється периферійними ангіопатіями.

Доказова медицина щодо впливу ББ на вуглеводний обмін

У деяких дослідженнях (CFPP, LIFE, INVEST) за використання ББ було виявлено більшу частоту виявлення ЦД, однак цей факт потребує пояснення. Так, за однією тезою, в дослідженні LIFE частота розвитку ЦД при застосуванні атенололу була на 25% більшою, ніж у разі лікування лозартаном. Однак таке порівняння виявилося методично неправильним, оскільки абсолютні значення були також визначені у відсотках і становили 8 та 6%, тому різниця складала не 25%, а лише 2%. У цих пацієнтів не проводили рандомізацію за факторами ризику розвитку ЦД [5]. Загалом більшість клінічних досліджень не демонструє негативних впливів ББ на вуглеводний обмін. У дослідженні UKPDS (2723 хворих на ЦД та ішемічну хворобу серця, IXC) виявлено нижчий рівень глюкози натще в пацієнтів, які приймали ББ, що супроводжувалося зменшенням смертності. Навіть через 9 років застосування препаратів (у т. ч. ББ) не виявлено різниці в рівнях глікованого гемоглобіну між пацієнтами, які приймали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і ББ, тоді як смертність у групі ББ була нижчою.

Із часів використання перших неселективних препаратів залишилася думка, що ББ збільшують ризик розвитку гіпоглікемії, однак у жодному сучасному дослідженні не виявлено ані порушення сприйняття початку епізоду гіпоглікемії пацієнтами, ані зростання ризику таких епізодів загалом [2, 33]. Випробування ефективності лікування 13 000 хворих літнього віку не виявило збільшення частоти розвитку гіпоглікемії на тлі застосування ББ. Крім того, ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії серед хворих, які приймали ББ, виявився нижчим, ніж за умов застосування інших груп антигіпертензивних препаратів [11, 31], тобто селективні ББ не спричиняли збільшення частоти епізодів гіпоглікемії та не впливали на швидкість повернення зниженого рівня глюкози до норми.

Виявилося, що вплив ББ на параметри вуглеводного метаболізму не був однаковим у межах групи, а залежав від основних властивостей препарату, що дозволяє прицільно обрати найдоцільніший засіб для лікування пацієнта в конкретній ситуації.

- **Атенолол** (кардіоселективний гідрофільний препарат) широко представлений на українському ринку; в метаболічному сенсі вважається найнебезпечнішим. Його перевагою є низька вартість,

що робить цей препарат доступним для малозабезпечених верств населення [15]. Найбільш метаболічно несприятливою виявилася комбінація атенололу з діуретиком, що підтверджується даними доказової медицини: в дослідженні ASCOT за лікування атенололом і діуретиком ЦД розвинувся у 8,3%, а в групі амлодипін + периндопріл – в 5,9% [5]. Отже, атенолол можна розглядати як основу лікування лише за монотерапії, яка досить рідко є достатньо ефективною.

- **Бетаксолол** (селективний ББ із >24-годинною дією без власної симпатоміметичної дії та мембраностабілізувального ефекту) вважають одним із найкращих препаратів вибору за ЦД і метаболічного синдрому [13]. Продемонстровано відсутність його впливу на рівень глюкози натще [24]. Через 3 міс застосування бісопрололу в хворих на гіпертонічну хворобу та стабільну стенокардію на тлі ЦД чи порушення толерантності до глюкози спостерігалася нормалізація глюкози крові (з 6,4 до 5,4 ммоль/л), інсуліну натще (із 22,3 до 16,9 МОд/мл), а потреби в підвищенні дози пероральних протидіабетичних засобів не виникало. В аналогічних хворих без порушення вуглеводного обміну цукор у крові, інсулін натще та індекс HOMA через 3 міс також не змінилися [13]. До переваг бетаксололу належить і можливість застосування його 1 р/добу, що збільшує комплаєнс.
- **Бісопролол** (один із найселективніших ББ без внутрішньої симпатоміметичної активності) також вважають метаболічно нейтральним. Результати вітчизняного дослідження КОНТУР (КОНкор: Тактика Уменьшения Риска) із залученням 4199 пацієнтів довели, що застосування оригінального бісопрололу не супроводжувалося суттєвими змінами рівнів глюкози, в т. ч. у хворих із ЦД 2 типу [3]. Метаболічно нейтральними та аналогічними за дією виявилися генеричні препарати бісопрололу, місяць застосування яких у групах у складі 30 пацієнтів не показав змін глюкози через 1, 2, 3 і 6 міс терапії [8, 10, 19, 23].
- **Карведилол** (неселективний ББ і селективний блокатор постсинаптичних α_1-адренорецепторів із додатковими вазодилатувальними та антиоксидантними властивостями) також не має несприятливих метаболічних ефектів на метаболізм глюкози. В рандомізованому клінічному дослідженні GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) застосування карведилолу в дозі 35 мг/добу не супроводжувалося зростанням плазмової концентрації глікованого гемоглобіну та маси тіла [6]. Вважається, що карведилол, на відміну від інших ББ, не лише не зменшує, а підвищує чутливість тканин до інсуліну [12], тобто знижує інсулінорезистентність [36]. Блокада α_1-адренорецепторів, притаманна цьому препарату, сприяє покращенню кровотоку в скелетних м'язах, що збільшує інсулінопосередковане надходження глюкози до міоцитів. Суттєвого впливу карведилолу на рівень глюкози не спостерігали й інші лікарі [8, 22].
- **Метопролол** (кардіоселективний ББ без внутрішньої симпатоміметичної та мембраностабілізувальної дії, із частковим вазодилатувальним ефектом) належить до найчастіше вживаних ББ. Пролонговані форми застосовуються 1 р/добу, звичайні – 2 р/добу. В рандомізованому клінічному дослідженні GEMINI метопролол у великій дозі (метопрололу тартрат 254 мг/добу) сприяв збільшенню плазмової концентрації глікозильованого гемоглобіну та маси тіла [6, 28], хоча, за іншими даними, тривале застосування метопрололу (тартрат) не спричиняло негативних змін рівня глюкози в 30 хворих із серцевою недостатністю через 6 міс лікування (4,4 та 4,5 ммоль/л) [8]. Застосування метопрололу в постінфарктних пацієнтів із супутнім ЦД не виявило погіршення ЦД у жодному випадку [18].
- **Небіволол** (високоселективний ББ III покоління, який модулює синтез азоту ендотелієм судин і викликає ендотелійзалежну вазодилатацію) також не має негативного впливу на вуглеводний метаболізм [35]. Детально метаболічний профіль небівололу описаний E. Agabiti, D. Rizzoni (Metabolic Profile of Nebivolol, a β-adrenoreceptor Antagonist with Unique Characteristics; Drug, 2007). За їхніми даними, за використання небівололу глюкоза плазми не змінилася, а рівень інсуліну зменшився на 10% [26]. Терапія небівололом сприяла покращенню чутливості тканин до інсуліну (значно зменшилася частка пацієнтів з інсулінорезистентністю) та оптимізації ліпідного обміну [1, 7]. За терапії небівололом знижувалися рівень глікованого гемоглобіну та мікроальбумінурія (нефропротекторна дія) [27].

Принципи застосування ББ у хворих із порушеннями вуглеводного обміну

Загроза негативної дії ББ на параметри вуглеводного метаболізму перебільшена, оскільки клінічні дослідження їх не виявили. Здебільшого вона стосується неселективних препаратів і комбінацій атенололу з тіазидами. Однак призначення ББ хворим на ЦД, метаболічний синдром має не тільки доцільність, а й пряме патогенетичне обґрунтування, оскільки описано прямий зв'язок між інсулінорезистентністю і підвищеною симпатоадреналовою активністю [11, 25]. Призначення ББ у таких випадках може розірвати хибне коло, зменшуючи симпатоадреналову активність й інсулінорезистентність, яка є основою всіх патофізіологічних змін.

Ще у 2003 р. до рекомендацій Об'єднаного національного комітету США було внесено ББ як препарати I ряду антигіпертензивної терапії у хворих на ЦД [38]. Крім того, застосування ББ у хворих із метаболічним синдромом є доцільним для профілактики раптової серцевої смерті, запобігання розвитку ішемії міокарда, зменшення ризику розвитку гострого інфаркту міокарда та мозкового інсульту. Особливо ББ показані за поєднання ЦД або метаболічного синдрому з ІХС (стенокардія, перенесений інфаркт міокарда), аритміями (екстрасистолія). Встановлено, що серед 2723 хворих на ЦД та ІХС, які отримували ББ, виявлено нижчі рівні глюкози і смертності, а частота серцево-судинних ускладнень не перевищувала аналогічну за використання інших серцевих препаратів.

За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), з метою досягнення задовільного контролю артеріального тиску хворий на ЦД зазвичай потребує комбінації декількох антигіпертензивних препаратів, одним з яких може бути ББ; ББ метопрололу сукцинат, бісопролол, карведилол рекомендуються як терапія першої лінії у хворих на ЦД із серцевою недостатністю; ББ мають найвищий рейтинг доказовості щодо кращого прогнозу після гострого інфаркту міокарда [32].

З огляду на те що в хворих на ЦД, які лікувалися неселективними ББ, описано парадоксальне підвищення артеріального тиску з рефлекторною брадикардією внаслідок підвищення рівня адреналіну на тлі гіпоглікемії, препаратами вибору є лише селективні засоби. Слід з обережністю призначати ББ пацієнтам із початковими стадіями порушення вуглеводного обміну та дотримуватися певних застережень (табл. 2).

Таблиця 2. **Принципи застосування ББ у пацієнтів із ЦД**

- Призначати в усіх випадках, коли вони показані, для зниження смертності, частоти серцево-судинних подій: артеріальна гіпертензія, гострий та перенесений раніше інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність (рівень доказовості 1А), стенокардія напруги (рівень 1В), тахіаритмії (рівень 1С)
- Препарати вибору: **бетаксалол, бісопролол, карведилол, метопролол та небіволол**
- Не бажано поєднувати ББ із тіазидними діуретиками, адже така комбінація суттєво погіршує показники вуглеводного та ліпідного обміну, зменшує чутливість тканин до інсуліну
- ББ слід призначати в малих дозах; за недостатності антигіпертензивного ефекту можна їх поєднувати з іншими засобами. Обов'язково слід поступово титрувати дозу, збільшуючи її 1 р/2 тиж до досягнення цільової
- Моніторувати глюкозу крові, показники ліпідного обміну, масу тіла, контролювати появу, вираженість симптомів гіпоглікемії та стан периферійних судин. Не допускати виникнення синдрому відміни

β-Адреноблокатори та ліпідний метаболізм

Вуглеводний метаболізм патогенетично неможливо повністю відокремити від ліпідного метаболізму, оскільки як глюкоза, так і жири є основними джерелами енергії в організмі, а кінцевий продукт гліколітичного циклу ацетилкоензим А бере також участь у синтезі тригліцеридів (ТГ), жирних кислот, холестерину (ХС), стероїдів. Не менш дискутабельним сьогодні є вплив ББ на стан ліпідного метаболізму, оскільки частота таких порушень у популяції невпинно зростає. Дані, отримані під час епідеміологічного обстеження в Україні, свідчать про те, що лише 51% чоловіків і 42% жінок мають нормальну масу тіла, а ожиріння діагностовано в 12% чоловіків та 20% жінок, причому частота надмірної маси тіла й ожиріння стрімко зростає з віком хворих. Особливо яскраво цей процес фіксується в осіб, що мешкають у сільській місцевості [7]. Однак застарілі уявлення про негативний вплив ББ на ліпідний метаболізм часто стають перешкодою для раціонального застосування цих препаратів у кардіології та інших галузях медицини.

Як й інші органи та системи організму, клітини, що відповідають за ліпідний метаболізм, серед величезної кількості рецепторів містять на своїй мембрані адренорецептори. На відміну від рецепторів кардіоміоцитів, адренорецептори клітин печінки та жирової тканини є менш вивченими, тому дані літератури щодо їх підтипів виявилися неоднозначними (табл. 3). Труднощі ідентифікації також зумовлені тим, що одночасно на клітинах існують рецептори із протилежною дією [3, 23, 24].

Таблиця 3. **β-Адренорецептори та їхня роль у ліпідному обміні**

Рецептор	Клітини	Ефект блокади
$\beta_3 > \beta_1$	Жирові клітини (адипоцити)	Послаблення ліполізу
α_2		Активація ліполізу
β_2	Клітини щитоподібної залози, які опосередковують перетворення T_4 у T_3, що також зменшують рівень загального ХС й атерогенність плазми крові	Зменшення продукції гормонів щитоподібної залози, збільшення загального ХС й атерогенності плазми крові внаслідок зменшення T_3
$\beta_{1(3)}$	Гепатоцити, ліпогенез (ЛПДНЩ, ЛПВЩ) у яких контролюється гормонами щитоподібної залози та тиреотропним гормоном	Пригнічення ліпогенезу, пригнічення ліполізу

Жировий обмін передбачає два процеси – ліпогенез (синтез жовчних кислот, ЛПДНЩ і ЛПВЩ, який найінтенсивніше перебігає у печінці та жировій тканині) й ліполіз (гідроліз ліпідів під дією ліпази з утворенням неестерифікованих жирних кислот). Провідним фактором активації ліполізу в адипоцитах є β-адренергічна система та натрійуретичний пептид, які активуються в умовах фізичної активності чи стресу: збільшення адренергічного тонусу разом із підвищенням кортизолу спричиняє збільшення рівня вільних жирних кислот у крові; >40 років тому J.L. Day, J. Metcalf, C.N. Simpson висловили гіпотезу про те, що саме зміна концентрацій ліпідів плазми зв'язує стрес і кардіоваскулярні події [25].

Гормональна регуляція жирового обміну є доволі складною. Ліполітичну дію мають гормони гіпофіза (насамперед соматотропний гормон, адренокортикотропний гормон, тиреотропний гормон). Активують ліполіз також гормони щитоподібної залози. Різке збільшення ліполізу відбувається також у разі запалення в жировій тканині, що описано в осіб з ожирінням чи ЦД 2 типу [6]. Інсулін, навпаки, пригнічує ліполіз, що призводить до збільшення утворення вільних жирних кислот крові при ЦД. Слід пам'ятати, що активація симпатичної нервової системи за ожиріння, що відбувається внаслідок збільшення продукції лептину, гіперінсулінемії та надлишкового вмісту вільних жирних кислот, зумовлює також підвищення артеріального тиску [6].

Далі буде.

Спорт і фізичні вправи при остеоартриті

Продовження. Початок на стор. 3.

Як діяти в разі виникнення болю?

Як відрізнити біль травматичного походження?

Якщо відчуваєте біль чи скутість, які розвиваються одразу після початку навантажень, супроводжують тренування або тривають значний час після його завершення, можливо, ви маєте травму. Раптовий біль може свідчити про ушкодження м'язів або інших тканин. У такому випадку потрібно зменшити активність або звернутися за професійною консультацією. Загальний біль у м'язах є ознакою втоми м'язів. Зазвичай він розповсюджений і триває не довше декількох годин після завершення тренування.

Які існують види травм?

Загалом спортивні травми можна розподілити на дві категорії: травми від надмірного навантаження та травматичні ушкодження. Ушкодження від надмірного навантаження з'являються після перенапруження опорно-рухового апарату (коли немає достатньо часу для його відновлення). Це може бути пов'язано з виконанням надмірної кількості вправ за нетривалий проміжок часу чи неправильним їх виконанням. Отже, варто «прислухатися» до свого тіла та навчитися розпізнавати ознаки перенавантаження.

Найрозповсюдженішими травмами, пов'язаними з надмірним навантаженням, є:

- розтягнення м'язів;
- запалення та болісність сухожилля (тендиноз);
- біль у передній ділянці коліна;
- коліно стрибуна (тендинопатія).

Найпоширенішим симптомом ушкоджень, спричинених надмірним навантаженням, є біль, але також можуть спостерігатися поколювання, оніміння, набряк, скутість або слабкість в ураженій ділянці тіла. Ці ушкодження з'являються раптово, зумовлюють розвиток гострого болю та можуть супроводжуватися такими ознаками ушкодження тканин, як синці, набряк, порушення функції. Травматичні ушкодження часто є наслідком зіткнень під час занять спортом і можуть статися незалежно від проведення розминки.

Найпоширеніші симптоми гострих травм передбачають сильний раптовий біль, набряк, обмеження рухів і нездатність утримувати власне тіло. Також можуть спостерігатися явні ознаки зміщення або перелому кістки.

Коли потрібно звернутися до лікаря?

Симптоми більшості травм, спричинених надмірним фізичним навантаженням, зменшуються або минають після відпочинку чи зниження рівня фізичної активності. Водночас важливо продовжувати м'яко розтягувати уражені м'язи або суглоби. Якщо через 24 год відчуваєте сильний біль, який не зменшується при виконанні таких простих заходів, як прикладання льоду, слід якнайшвидше звернутися по медичну допомогу. Такі самі дії варто виконати, якщо підозрюєте перелом або вивих.

Як відновитися після травми?

У разі отримання травми не слід найближчим часом відновлювати тренування. Не варто повертатися до попереднього рівня фізичної активності до повного зникнення больових відчуттів, відновлення сили та фізичної форми. Завчасне повернення до занять спортом часто є причиною нових ушкоджень. У відновлювальному періоді дозволяється виконувати легкі вправи, якщо вони не супроводжуються посиленням болю. Під час перерви у тренуваннях важливо зберігати рухову активність, оскільки це допоможе підтримати форму та запобігти подальшим травмам. Після періоду відпочинку рекомендується поступово розпочинати нарощення обсягу вправ та їхньої інтенсивності, що дозволить швидше відновити фізичну форму і повернутися до повноцінних тренувань. Якщо в процесі тренувань знову з'являється інтенсивний біль, слід звернутися за консультацією. Фахівець зі спортивної медицини чи фізіотерапевт може порадити конкретні вправи та стратегії відновлення. За деяких травм доцільно продовжувати носити пов'язку чи бандаж.

Відновлення після травм, зумовлених надмірним навантаженням

Якщо ви отримали травму від надмірного навантаження, насамперед слід утриматися від активності, яка спричиняє біль. Це не означає, що потрібно припинити всі фізичні вправи; просто намагайтеся уникати навантажень на ушкоджену частину тіла, щоб надати їй час для відновлення. Для лікування травми можуть знадобитися спеціальні вправи чи розтяжка. Можна спробувати змінити частину спортивного спорядження (наприклад, придбати легшу ракетку) чи скорегувати тренування або техніку. Спеціальні вправи для зміцнення м'язів можуть допомогти запобігти повторній травмі, але варто отримати професійну консультацію щодо цього. Доцільно ще раз переглянути свою техніку чи стиль бігу, щоб зрозуміти причину травми. Корисно вести щоденник фізичних вправ.

Відновлення після травматичних ушкоджень

Лікування травматичних ушкоджень необхідно розпочинати негайно. Притисніть до ушкодженої ділянки загорнутий у вологий рушник лід, щоб запобігти розвитку крововиливу та набряку. За можливості спробуйте надати підвищеного положення ушкодженій частині тіла. Лід слід продовжувати прикладати протягом перших 48 год після травми. Робіть це протягом 10-15 хв з інтервалами в декілька годин. Необхідно продовжувати рухову активність (на перший час хоча б із підтримкою). Якщо не можете спиратися на травмовану кінцівку чи підозрюєте, що маєте перелом або вивих, важливо якнайшвидше отримати медичну допомогу.

https://www.versusarthritis.org

ДОВІДКА «ЗУ»

У разі недостатньої ефективності лікувальних вправ при спортивних травмах та ОА, а також із метою скорочення термінів відновлення працездатності терапію доцільно підсилити медикаментозними засобами, насамперед топічними нестероїдними протизапальними препаратами, які згідно з положеннями багатьох міжнародних асоціацій (OARSI, EULAR, ESCEO, ACP/AAFP) є першою лінією терапії болю при ОА й ушкодженнях опорно-рухового апарату. Слід зазначити, що при спортивних травмах показник NNT (Number Needed to Treat) є найкращим для кетопрофену гелю порівняно з топічними ібупрофеном і диклофенаком (GPF, 2020).

Одним із найпопулярніших і широко використовуваних препаратів кетопрофену на сучасному фармацевтичному ринку України є Фастум® гель. Цей лікарський засіб містить оптимальну для досягнення терапевтичного ефекту концентрацію кетопрофену – 2,5%. Спеціально розроблена формула Фастум® гелю забезпечує максимально ефективне проникнення кетопрофену у вогнище запалення шляхом прямої дифузії. Гелева структура препарату сприяє повільному та рівномірному вивільненню кетопрофену, забезпечуючи його тривалу аналгезуючу й ефективну протизапальну дію. Крім того, Фастум® гель містить етиловий спирт, який, крім дезінфікуючої й охолоджуючої дії, сприяє додатковому глибокому проникненню кетопрофену в тканини.

Оскільки гостра травма завжди супроводжується набряком і порушенням місцевого кровотоку, доцільним є додаткове призначення гепариновмісних топічних засобів. Гепарин завдяки своїм антикоагулянтним властивостям знижує в'язкість крові, покращує мікроциркуляцію та сприяє швидшому розрішенню набряку. Добре відомим місцевим препаратом гепарину є Ліотон® 1000 гель, 1 г якого містить 1000 ОД гепарину і застосування якого має суттєві переваги. Комбінація Фастум® гелю та Ліотон® 1000 гелю є патогенетично обґрунтованою і дозволяє досягти суттєвого зниження больового синдрому та редукції набряку, сприяє швидшому відновленню ушкоджених тканин.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

«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 НУОЗ України 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, віцепрезидент 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 НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент 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 НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

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

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

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

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

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент 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 НУОЗ України 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 .... **zoya@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 «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку: березень 2023 р.
Замовлення № 982220 Тираж **28 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Глікемічні цілі: стандарти лікування діабету від ADA (2023) 5-6

Дитяче ожиріння: чи лише дієта відіграє вирішальну роль?
М.С. Яцула 7

Фіксована комбінація глімепіриду й метформіну в лікуванні цукрового діабету 2 типу 15

Інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9: нові можливості ліпідомодифікувальної терапії при цукровому діабеті
В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко 16-19

Терапевтичний вплив ГАМК і магнію на перебіг цукрового діабету 20

Ендокринологія • Дайджест 21

ЛІКАР – ПАЦІЄНТУ

Спорт і фізичні вправи при остеоартриті 3, 10

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Респеро Миртол у разі гострого вірусного риносинуситу: рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження
С.М. Пухлік 12

Ефективність назального спрея мометазону фуроату в лікуванні гострого риносинуситу 32

Гостра обструкція верхніх дихальних шляхів
A. Eskander, J. de Almeida, J. Irish 33

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Сучасні підходи до ведення пацієнтів із синдромом подразненого кишечнику
О.М. Левченко 31

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Холіну альфосцерат і нейроваскулярний юніт: нові обґрунтування клінічного застосування 38

Особливості ведення пацієнтів із міастенічним кризом
О.І. Кальбус 39

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини світової медицини 41

Новини МОЗ 47

АЛЕРГОЛОГІЯ

Задоволеність пацієнтів і сенсорний комфорт при застосуванні назальних спреїв для лікування алергічного риніту: дослідження в реальній практиці
S. Fifer, L. Toh, H. Barkate та ін 35

С.М. Пухлік, д.м.н., професор, завідувач кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету

Респеро Миртол у разі гострого вірусного риносинуситу: рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження

С.М. Пухлік

Гострий вірусний риносинусит (ГВРС) клінічно проявляється запаленням слизової оболонки носа та приносових пазух. Ключовими симптомами ГВРС є ринорея (виділення з носа), постназальне затікання, закладеність носа, біль у ділянці обличчя, ускладнене носове дихання та розлади нюху [1]. ГВРС є одним із найпоширеніших розладів, які трапляються в закладах первинної медичної допомоги. Річна поширеність цього стану становить 6-15% [1], а щорічна захворюваність – від 2 до 5 епізодів на людину [2]. Незважаючи на свій самообмежувальний характер, ГВРС має високу соціально-економічну значущість із погляду втрати продуктивності, негативного впливу на якість життя та витрат для систем охорони здоров'я. Отже, сучасні варіанти лікування спрямовані на зменшення тяжкості захворювання. Зокрема, рекомендується симптоматичне лікування деконгестантами, аналгетиками, промиванням носа фізіологічним розчином і лікарськими засобами рослинного походження, які є переважною початковою стратегією лікування для дорослих із ГВРС.

Препарат рослинного походження для первинного лікування ГВРС

ELOM-080 (Респеро Миртол) – фітопрепарат для лікування гострих і хронічних запальних захворювань дихальних шляхів, зокрема синуситів і бронхітів. Ефективність, безпечність і переносимість ELOM-080 вивчалися в численних рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях [5-14], а також у неінтервенційних дослідженнях [14-16]. Учені довели, що препарат має широкий спектр фармакологічних властивостей, його ефективність можна пояснити муколітичною та секретомоторною активністю, котра сприяє посиленню мукоциліарного кліренсу [14, 15, 17-24]. Крім того, в дослідах *in vitro* було доведено, що ELOM-080 має антиоксидантні/протизапальні властивості й антибактеріальну дію [25-28].

Мета та дизайн нового дослідження

Метою цього рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого клінічного дослідження було покращення поточних медичних знань щодо ефективності та безпечності використання ELOM-080 у лікуванні пацієнтів із ГРС.

Дослідження проводилося з листопада 2019 року по березень 2020 року у 23 місцях Німеччини, загалом до нього було залучено 463 пацієнти. Із них 458 пацієнтів пройшли принаймні одну оцінку ефективності під час лікування, а дані 420 пацієнтів було збережено в протоколі. Основним критерієм для включення був діагноз «ГВРС» із типовими симптомами, присутніми до 3 днів. Тяжкість 5 основних симптомів мала бути в діапазоні від ≥8 до ≤12 балів. Учасники були розподілені на дві групи для прийому ELOM-080 (GeloMyrtol® forte; містить 300 мг дистиляту суміші чотирьох ректифікованих ефірних олій) або плацебо.

Упродовж участі в дослідженні пацієнти 4 рази відвідували клініку протягом 15 днів (на початку дослідження, на 3-й, 7-й і 14-й день). Їх проінструктували не проводити зрошення носа деконгестантами, не використовувати небулайзери або будь-які інгалятори під час дослідження. Лікування парацетамолом як невідкладним засобом було дозволено лише за потреби в разі сильного та/або тривалого болю.

Первинні та вторинні кінцеві точки

Первинними кінцевими точками були різниці в середньому балі основних симптомів (MSS – major symptom score), оціненому дослідниками під час візитів у представників обох груп.

Вторинними кінцевими точками ефективності були відмінності в середньому показнику MSS, оціненому пацієнтами для 5 основних симптомів: ринорея, постназальне затікання, закладеність носа, головний біль і біль/тиск у ділянці обличчя. Інтенсивність симптомів оцінювали за вербальною 4-бальною шкалою, де 0 балів означало відсутність симптому, а 3 бали – значні прояви. Додаткові вимірювання ефективності включали проведення Sniffing Stix – тесту для виявлення порушень нюху й оцінку вірусного навантаження за допомогою мазків із порожнини носа.

Результати дослідження

Інтенсивність симптомів

Проаналізувавши отримані результати, вчені дійшли висновку, що лікування ELOM-080 істотно зменшило вираженість 5 основних симптомів ГРС порівняно з плацебо з 4 дня до кінця 2-тижневого лікування та продемонструвало зменшення тяжкості захворювання, що оцінювалася дослідниками (табл. 1).

Наприкінці лікування кількість пацієнтів, які вважалися вилікуваними, була значно вищою в групі ELOM-080 порівняно з групою плацебо: 155/212 (73,1%) проти 126/208 (60,0%); p=0,006. Згідно із цими результатами частка пацієнтів без явного ефекту лікування була значно нижчою в групі лікування ELOM-080 порівняно з групою плацебо: 7/212 (3,3%) проти 19/208 (9,1%); p=0,013. Кількість пацієнтів, що потребували лікування наприкінці дослідження, дорівнювала 8 на користь групи ELOM-080.

Криві зміни в часі для середніх показників MSS, які оцінювалися пацієнтами, демонструють, що зменшення тяжкості основних симптомів ГРС було досягнуто приблизно на 1 день раніше при застосуванні ELOM-080 порівняно з плацебо на першому тижні лікування та до 3 днів раніше на другому тижні (рис.). Достовірні відмінності спостерігалися вже на 4-й (p=0,012), 8-й (p=0,039), 10-13-й (p<0,01 або <0,001) і 14-й день (p=0,003).

Вважається, що ГВРС трансформується через поствірусний фенотип у гострий бактеріальний риносинусит із симптомами, які зберігаються протягом ≥10 днів, з ослабленням симптомів приблизно на 5-й день («подвійне захворювання») [1]. Відповідно до цієї концепції швидше одужання пацієнтів на 3 дні, що спостерігалося в групі учасників, які приймали ELOM-080, може сприяти запобіганню ГРС. Оскільки мінімально клінічно значущу різницю для лікування ГВРС не вдалося визначити у відповідних рекомендаціях [4, 35], не можна зробити висновок щодо цього параметра. Проте кількість пацієнтів, яких потрібно лікувати ELOM-080 для досягнення MSS ≤1, оцінювалась як 8, що підкреслює клінічну важливість спостережуваного ефекту лікування.

Це відповідає невеликій кількості пацієнтів у зазначеному дослідженні (по одному в кожній групі), які отримували подальше лікування антибіотиками, та відображає відносно однорідну популяцію учасників. Через малу кількість пацієнтів, які отримували подальше лікування антибіотиками, неможливо було оцінити вплив лікування ГРС за допомогою ELOM-080 на потребу в антибіотикотерапії. Утім, тривалий перебіг захворювання може бути частою причиною призначення антибіотиків, і проблема з розрізненням бактеріального й небактеріального гострого риносинуситу лікарями загальної практики спричиняє гіпердіагностику гострого бактеріального риносинуситу, що, своєю чергою, призводить до надмірного використання діагностичного обстеження та раннього непотрібного призначення антибіотиків [2, 3]. У нещодавніх двох об'єднаних кокранівських оглядах, які оцінювали антибіотикотерапію гострого риносинуситу, автори дійшли висновку, що антибіотики загалом не варто застосовувати [36].

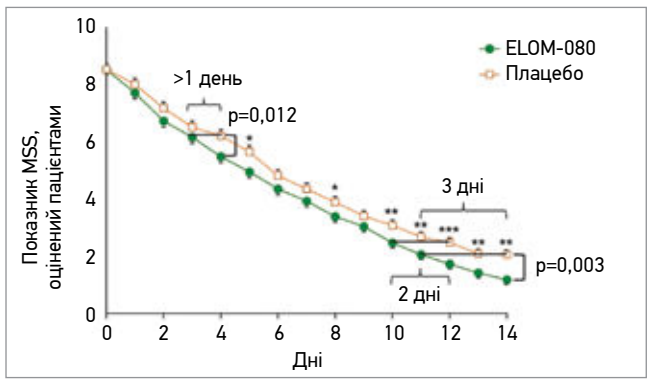


Рис. Часові зміни MSS, що оцінювалися пацієнтами, зображені для 14 днів лікування (середнє значення ± стандартна помилка середнього) від початкового дня

*Примітки: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001. Максимальний бал MSS – 15.*

Дисфункція нюху

Початково про гіпосмію/аносмію повідомляли приблизно 2 із 3 пацієнтів. Показники тесту Sniffing Stix покращилися під час лікування в обох групах. Зокрема, результати досліджень, що можуть указувати на гіпосмію/аносмію, на початковому етапі було зареєстровано в 150/212 (70,8%) пацієнтів із групи ELOM-080 й у 133/208 (63,9%) – із групи плацебо. Під час 4-го візиту гіпосмія/аносмія зменшилася в 79/212 пацієнтів (37,2%), які приймали ELOM-080, а серед тих, хто приймав плацебо, – у 84/208 пацієнтів (40,4%), що вказує на тенденцію до дещо більшого покращення нюху при застосуванні ELOM-080.

Існує обґрунтоване припущення, що одужання від гіпосмії/аносмії не є лінійним, стійка дисфункція навіть після повного одужання від ГРС не є рідкістю [37]. Симптомами ГРС, які, ймовірно, впливають на нюх, є ринорея, постназальне затікання та закладеність носа. Вчені відзначили, що в учасників, які приймали ELOM-080, вираженіше, ніж у пацієнтів із групи плацебо, зменшувалися ознаки постназального затікання та закладеності носа. При цьому суттєвих відмінностей у нюху між пацієнтами різних груп помічено не було.

Концентрація вірусів

Матеріал із порожнини носа був відібраний у 48 пацієнтів: 23 учасників із групи ELOM-080 і 25 – із групи плацебо. Рино- й аденовірус були найпоширенішими вірусами, на які припадало 75% вірусопозитивних зразків, що були отримані під час першого візиту. Лікування сприяло зниженню вірусного навантаження в пацієнтів, що приймали ELOM-080, тоді як у зразках пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалося збільшення вірусного навантаження (p=0,043). Зміну інтенсивності симптомів (показник MSS, що оцінювався дослідниками) в учасників обох груп, у яких визначали концентрацію вірусів, представлено в таблиці 2.

Незважаючи на значні зміни, результати слід інтерпретувати лише як тенденцію. Хоча час відбору зразків базувався на вірусній динаміці, опублікованій для грипу та риновірусу з піком вірусного навантаження через 3-5 днів після інфікування, 40 досліджених піків вірусного навантаження могли бути пропущені через дозволене відхилення від часових рамок для другого візиту (3±1 день).

Отже, можна констатувати, що ELOM-080 є ефективним і безпечним фітопрепаратом для первинного лікування ГРС, тому що його прийом:

- зменшує інтенсивність основних симптомів ГРС із 4-го по 14-й день лікування, як за оцінками лікарів-дослідників, так і за суб'єктивними оцінками пацієнтів;
- пришвидшує одужання пацієнтів на 3 дні, що може сприяти запобіганню розвитку загострень і бактеріальних ускладнень ГРС;
- зменшує ознаки постназального затікання та закладеності носа, що може покращувати чутливість нюху;
- знижує вірусне навантаження в пацієнтів, що впливає на зміну інтенсивності симптомів.

ELOM 080 – стандартизований миртол, який представлений компанією Berlin-Chemie Menarini під торговою назвою GeloMyrtol у Європі та Респеро Миртол / Респеро Миртол форте в Україні. Препарат являє собою дистилят суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта й лимона (66:32:1:1). При застосуванні у високих дозах стандартизований миртол демонструє протиінфекційний, імуномодуляторний, спазмолітичний, протизапальний і судинорозширювальний ефекти, підтримує диференціювання циліндричного епітелію слизової оболонки дихальних шляхів. Багато досліджень підтвердили секретомоторний і секретолітичний ефекти засобу, він сприяє активації мукоциліарного кліренсу, розрідженню й інтенсивному виділенню мокротиння.

Таблиця 1. **Відмінності в середньому значенні MSS (ELOM-080 проти плацебо), що оцінювалися дослідниками, на початковому етапі та на 3-му й 4-му візитах (середнє значення ± стандартна помилка середнього)**

Учасники	Візит	Лікування	MSS	Різниця	Значення p
n=420	Початковий	ELOM-080	9,6±0,1		
		плацебо	9,6±0,1		
	3-й візит	ELOM-080	4,3±0,2		
		плацебо	4,9±0,2	-0,6±0,3	0,016
	4-й візит	ELOM-080	1,1±0,1		
		плацебо	1,6±0,1	-0,5±0,2	0,014

Таблиця 2. **Оцінка основних симптомів (MSS ± стандартна помилка середнього) з часом у вірусопозитивних пацієнтів із рино- й аденовірусом**

Лікування	Візит 1	Візит 2	Візит 3	Візит 4
ELOM-080 (n=11)	9,5±0,2	6,5±0,7	3,5±0,8	0,6±0,4
Плацебо (n=12)	9,4±0,4	5,8±0,8	3,8±0,4	1,3±0,6

Список літератури знаходиться в редакції.

ЗМІСТ

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Сучасні можливості лікування діабетичної ретинопатії: у фокусі – фенофібрат
В.Г. Печерій 23

Бактеріальний кон'юнктивіт: як обрати переможну тактику лікування 24-25

Передній увеїт як прояв автоімунного захворювання
О.Е. Дорохова 26

Вторинна увеальна глаукома
І.В. Шаргородська 27

Ефективний та безпечний препарат Тобіфламін у практиці офтальмолога
М.В. Сидорова 28

ФІТОТЕРАПІЯ

Вплив симптоматичної фітотерапії на стан мікробіому та раціональне призначення антибіотиків 36

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ефекти β-блокаторів на вуглеводний та ліпідний метаболізм
О.М. Радченко 8-9

Сечова кислота: фізіологічні функції та патогенетичний потенціал
М.В. Федін 42-43

Антисептичні властивості повідон-йоду крізь призму сучасної реальності
Т.Л. Можина 44-45

РЕВМАТОЛОГІЯ

Управління болем і запаленням у разі захворювань опорно-рухового апарату: час змін? 40-41

ФАРМКОМПАНІЯ

Acino виступила партнером проєкту «Мобільні госпіталі для перемоги» 46

КАРДІОЛОГІЯ

Особливості відповіді тромбоцитів на ацетилсаліцилову кислоту при ішемічній хворобі серця 48

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

РАЦІОНАЛЬНІ КРОКИ ДЛЯ КОМПЕНСАЦІЇ ЦД 2*

метформіну

500 мг | 850 мг | 1000 мг

КОМБІНАЦІЯ

МЕТФОРМІНУ ТА ГЛІМЕПІРИДУ

**Standards of Medical Care in Diabetes—2022*

Глімерія-М - Р.П. МОЗ України № UA/19539/01/01 від 18.07.2022. Метафора - Р.П. МОЗ України № UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Фіксована комбінація глімепіриду й метформіну в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Прогресуючий характер перебігу цукрового діабету (ЦД) 2 типу здебільшого призводить до недостатнього контролю глікемії у людей, які отримують монотерапію протягом тривалого часу. Це зумовлює потребу в додаткових засобах для досягнення бажаного контролю глікемії. Тому використання комбінації препаратів є поширеним у лікуванні ЦД 2 типу. Комбінації з фіксованою дозою (КФД) в одній таблетці ≥2 засобів широко використовуються для ефективного контролю глікемії при лікуванні ЦД 2 типу насамперед тому, що вони зменшують частоту прийому ліків. Глімепірид став препаратом вибору для КФД і широко використовується у вигляді подвійної та потрійної КФД.

ЦД 2 типу – багатофакторне захворювання з ураженням багатьох систем органів, яке характеризується резистентністю клітин до інсуліну та гіперглікемією. ЦД 2 типу пов'язаний з мікро- та макросудинними ускладненнями, які в довгостроковій перспективі можуть призвести до тяжких хвороб і смертності.

Корекція способу життя та монотерапія пероральними гіпоглікемічними препаратами вважаються втручанням першої лінії для контролю глікемії [1]. З прогресуванням захворювання кількість β-клітин, що секретують інсулін, зменшується, отже, ефективність монотерапії у контролі глікемії знижується. Це зумовлює потребу в комбінованій терапії для успішного лікування як гіперглікемії, так і дисфункції β-клітин. Ефективність монотерапії може знижуватися через кілька років лікування, що спричиняє неефективний контроль глікемії, сприяє прогресуванню захворювання та потребує додаткового засобу для ефективної терапії [2]. Водночас варто враховувати, що необхідність прийому декількох таблетованих лікарських засобів знижує прихильність до лікування. Це пов'язано з тим, що пацієнти із ЦД 2 типу часто мають низку інших хронічних захворювань (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, дисліпідемія тощо), щодо яких також призначається терапія, іноді – декількома препаратами. Велика кількість лікарських засобів може призводити до їх некоректного прийому [3]. Результати дослідження DARTS показали, що **лише 30% пацієнтів чітко дотримуються терапії одним лікарським препаратом,** тоді як при одночасному застосуванні більшої кількості препаратів та великих дозах цей показник становив <13% [4].

Використання комбінованих лікарських засобів сприяє підвищенню прихильності до терапії.

Серед пероральних лікарських засобів для лікування ЦД 2 типу найчастіше призначається метформін. Але монотерапія метформіном не завжди забезпечує досягнення цільових рівнів показників глікемічного контролю, як-от глюкоза крові натще та глікозильований гемоглобін (HbA1c). У цьому випадку необхідне додавання ще одного цукрознижувального препарату. За даними O. Phung і співавт., комбінована цукрознижувальна терапія дозволяє досягти вираженішого зниження HbA1c, при цьому більша кількість пацієнтів може досягти компенсації вуглеводного обміну порівняно з монотерапією метформіном [5].

Для успішного лікування як резистентності до інсуліну, так і дисфункції β-клітин доцільно використовувати комбіновану терапію засобами, що мають доповнювальні механізми дії, у формі одноразової дози, що називається КФД [6].

Другою за призначенням групою гіпоглікемічних препаратів є похідні сульфонілсечовини (ПСС), а їхня комбінація з метформіном вважається найпоширенішою. Причина – висока ефективність цієї групи препаратів, їхня низька вартість та доступність для пацієнтів. Така терапія може бути оптимальною для пацієнтів, які не хочуть переходити на інсулінотерапію або мають складнощі при використанні інсуліну [7].

Фіксована комбінація метформіну з ПСС патогенетично виправдана, адже при ЦД 2 типу порушено двофазну секрецію інсуліну після їжі, яка забезпечує пригнічення продукції глюкози печінкою та інсулінстимульований розподіл глюкози в тканинах. Застосування комбінованої терапії метформіну та ПСС сприяє поліпшенню першої та другої фаз секреції інсуліну. Крім того, важливий рівень секреторної відповіді залежить від кількості вивільнених гранул інсуліну. Ця відповідь якраз посилюється за використання ПСС. Препарати цієї групи стимулюють секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози.

Основними представниками цієї групи є препарати другої та третьої генерації: глібенкламід, гліклазид і глімепірид.

Глімепірид – препарат III покоління ПСС. На відміну від інших представників цієї групи він має низьку афінність до рецептора сульфонілсечовини (у 2-3 рази менше, ніж у глібенкламіду) та високу асоціацію й дисоціацію (в 2,5-3 і 8-9 разів більше, ніж у глібенкламіду) при рецепторній взаємодії [8]. Завдяки цим особливостям відбувається швидший та короткочасний стимулювальний вплив препарату на секрецію інсуліну. Це пояснює нижчий ризик гіпоглікемії у разі застосування глімепіриду. Крім того, цей препарат має високу біодоступність, яка не залежить від прийому їжі, а також великий період напіввиведення, що дозволяє приймати його лише 1 р/добу.

Додавання глімепіриду до метформіну значно покращує компенсацію вуглеводного обміну в пацієнтів із ЦД 2 типу [9]. За даними A. Pareek і співавт., застосування комбінації цих препаратів є ефективним методом лікування пацієнтів із неадекватним контролем на тлі монотерапії препаратами СС або метформіном. Така терапія забезпечує хороший глікемічний контроль із кращим профілем переносимості [10].

В масштабному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes) здійснено порівняння ефектів 2 пероральних цукрознижувальних препаратів – глімепіриду й інгібітора дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) лінагліптину. До цього дослідження було залучено 6033 пацієнтів віком 40-85 років із ЦД 2 типу та рівнем HbA1c у діапазоні 6,5-8,5%, які отримували стандартне лікування. Більшість учасників раніше отримували лише монотерапію метформіном. Обидва препарати переконливо засвідчили свою кардіоваскулярну безпеку. Аналогічно не було виявлено різниці щодо частоти настання смерті від усіх причин або частоти госпіталізацій стосовно серцевої недостатності. Отже, глімепірид не підвищує короткострокового кардіоваскулярного ризику [19].

Для порівняння безпеки та ефективності зниження HbA1c КФД глімепірид/метформін із титруванням метформіну було проведено рандомізоване відкрите багатоцентрове дослідження з паралельними групами. Його результати продемонстрували, що порівняно з титруванням метформіну комбінація глімепіриду/метформіну переноситься краще, що забезпечило ефективніший контроль глікемії у людей із ЦД 2 типу. Крім того, порівняно з титруванням метформіну більша частка групи КФД досягла HbA1c <7% (74,7 проти 46,6%) [11].

Пероральна комбінована терапія людям із ЦД 2 типу може застосовуватися або у вигляді окремих препаратів, або КФД. Комбінована терапія є кращою за монотерапію, а КФД має переваги перед комбінацією кількох таблеток. Одна з важливих причин такої переваги КФД – зменшення складності режиму дозування. Це сприяє кращій прихильності пацієнтів до лікування. По-друге, відносно нижчі дози окремих засобів у КФД можуть виявляти більшу ефективність, ніж ті, що пропонуються при вищих дозах або навіть максимальних дозах монотерапії чи просто комбінованої терапії.

У дослідженні START порівнювали безпеку й ефективність комбінацій глімепіриду/метформіну та ситагліптину/метформіну протягом 12 тиж. Це рандомізоване відкрите порівняльне багатоцентрове дослідження включало 305 осіб із ЦД 2 типу. Порівняно з комбінацією ситагліптин/метформін було продемонстровано значне зниження глікемічних параметрів у людей, які отримували комбінацію глімепіриду/метформіну [12].

В іншому рандомізованому відкритому дослідженні порівнювалися ефекти контролю глікемії метформіну/глімепіриду та метформіну/глібенкламіду в 31 учасника протягом 12 тиж. Результати дослідження показали значно більше зниження глікемічних параметрів для комбінації метформін/глімепірид [13].

У постмаркетинговому дослідженні A. Faruqui оцінював ефективність і безпеку потрійного КФД, що містить глімепірид, воглібозу та метформін, у 50 осіб із ЦД 2 типу. Ця потрійна комбінація виявилася ефективною для контролю HbA1c, рівня глюкози в крові натще та після прийому їжі [14].

Ефективність потрійного КФД, що містить глімепірид, метформін, піоглітазон, порівнювали з людським інсуліном і метформіном уповільненого вивільнення в 101 пацієнта із ЦД 2 типу, які не отримували інсулін, протягом 12 тиж. Дослідження виявило більшу ефективність і переносимість потрійної КФД, ніж метформіну та інсуліну [15].

Всі ці докази свідчать про потенційну роль глімепіриду як компонента подвійного та потрійного КФД в ефективному контролі гіперглікемії при ЦД 2 типу.

Згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation), комбіновану терапію з другим цукрознижувальним препаратом слід розпочинати, якщо монотерапія метформіном або іншим схожим препаратом не досягає оптимального цільового рівня HbA1c [16].

У настановах Diabetes Canada (2018) рекомендовано використовувати комбіновану терапію при ЦД 2 типу, коли рівень HbA1c на ≥1,5% перевищує цільовий [17].

Згідно з рекомендацією Американської діабетичної асоціації, **комбіновану терапію метформіном з іншими препаратами, включаючи ПСС, слід розглядати, якщо цільового показника HbA1c не досягнуто після 3 міс терапії, а також якщо немає хронічної хвороби нирок або захворювань серцево-судинної системи [18]**.

Отже, додавання ПСС, зокрема глімепіриду, до монотерапії метформіном значно покращує глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД 2 типу, а наявність фіксованої комбінації цих препаратів дозволяє покращити комплаєнс пацієнтів і в такий спосіб збільшити ефективність лікування.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні зареєстровано препарати метформіну, ПСС, а також їхні фіксовані комбінації. Серед них варто відзначити препарати вітчизняного виробника **АТ «Київський вітамінний завод»**, які виробляються за стандартами GMP із субстанцій високої якості з різними дозуваннями для зручності підбору дози препарату: **Метафора-SR у дозі 1000 мг і Глімепірид-КВ у дозах 2,3 та 4 мг**.

Також існують лікарські засоби, що містять фіксовану комбінацію глімепіриду та метформіну. Так, препарат **Глімерія-М містить в 1 таблетці метформіну гідрохлориду 500 мг та глімепіриду 2 мг**. Кратність прийому препарату підбирається індивідуально та зазвичай становить 1 або 2 р/добу до чи під час вживання їжі.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Олена Костюк***

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

Інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9: нові можливості ліпідомодифікувальної терапії при цукровому діабеті

В.О. Сергієнко

О.О. Сергієнко

Зростає кількість доказів того, що ліпідознижувальна терапія, а саме використання статинів, пов'язана з довгостроковими патофізіологічними змінами гомеостазу глюкози та розвитком цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Зокрема, результати метааналізу 17 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) свідчать, що розувастатин (20 мг/добу), аторвастатин (80 мг/добу) і правастатин (40 мг/добу) підвищують ризик ЦД 2 типу на 25, 15 і 7% відповідно. Ці ефекти частково пояснюються статинозалежною блокадою Ca^{2+}-каналів L-типу в β-клітинах підшлункової залози, що зумовлює порушення секреції інсуліну. В жировій тканині внаслідок дисбалансу регуляції транспортера глюкози типу 4 змінюється чутливість до інсуліну. Крім того, варіанти порушень функції 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктаза), пов'язані з пригніченням біосинтезу холестерину (ХС), зумовлені посиленням його поглинання через рецептор ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), що зрештою може сприяти розвитку ЦД.

З огляду на важливість проведення гіполіпідемічної терапії для хворих з діабетичною (атерогенною) дисліпопротеїнемією (ДЛП) інтенсивно досліджуються нові лікарські засоби (ЛЗ). Актуальні випробування на цьому тлі зосереджені на пошуку нестатинових ліпідомодифікувальних ЛЗ. Зокрема, результати дослідження IMPROVE-IT (The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) дозволяють дійти висновку про те, що одночасне застосування езетимібу зі статинами надає змогу ефективніше знизити рівні ХС ЛПНЩ і частоту кардіоваскулярних подій порівняно з монотерапією статинами. Отримані дані свідчать, що інші ліпідознижувальні засоби, які не впливають на активність ГМГ-КоА-редуктази, також можуть покращити кардіоваскулярний прогноз.

Діабетична ДЛП, що характеризується кількісними, якісними, кінетичними змінами всіх основних циркулювальних ліпідів, сприяє підвищенню серцево-судинного (СС) ризику в пацієнтів із ЦД 2 типу. Багатообіцяльним терапевтичним напрямом лікування діабетичних ДЛП є пригнічення пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9) людськими моноклональними антитілами (mAb), які на додаток до статинів потужно зменшують рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові та знижують ризик розвитку СС захворювань (ССЗ). АнтиPCSK9 mAb зазвичай не є найефективнішими ЛЗ при лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу порівняно із загальною популяцією хворих із високим ризиком атеросклеротичних ССЗ (АССЗ). Однак абсолютне зниження ризику основних СС подій є значимішим для хворих на ЦД 2 типу. Це свідчить про те, що лікування пацієнтів із ЦД 2 типу антиPCSK9 mAb, крім інших позитивних чинників, може бути привабливим із погляду рентабельності.

Отже, останніми роками активно обговорюються механізми дії, ефективність, безпека використання в клінічній практиці інгібіторів PCSK9. Продемонстровано, що активність PCSK9 у плазмі крові в пацієнтів із ЦД 2 типу позитивно корелює з показниками Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR). Кореляцію між рівнями PCSK9 і HOMA-IR можна пояснити тим, що експресія PCSK9 регулюється інсуліном через білок, що зв'язує регулювальний елемент стеролу-1 (SREBP-1). Дійсно, гіперінсулінемія здатна індукувати транскрипцію гена PCSK9 з подальшою деградацією ЛПНЩ-рецепторів і підвищенням рівня циркулювального ХС.

Існує низка препаратів, які відрізняються за механізмами пригнічення активності PCSK9. Умовно виокремлюють такі групи: mAb проти PCSK9 (антиPCSK9 mAb) – еволокумаб, алірокумаб, бокоцизумаб (ін'єкційні лікарські форми); інші ін'єкційні ЛЗ із різними механізмами дії – інклісиран, SPC4061, SPC5001, adnectin BMS-962476, LIB003, антиPCSK9-вакцина; антиPCSK9-вакцина (на основі наночастинок); пероральні ЛЗ – PF-06446846, DS-9001a, SRT3025; інгібітори білка-переносника ефіру ХС (CETP)/PCSK9 – анацетрапіб, евацетрапіб, торцетрапіб, K-312.

У таблиці 1 наведено характеристику основних інгібіторів PCSK9 (Marouf et al., 2022).

FDA/EMA наразі схвалили 2 повністю гуманізовані mAb – інгібітори PCSK9: алірокумаб та еволокумаб. FDA й EMA дозволили використання алірокумабу для лікування дорослих із встановленим або високим ризиком АССЗ і дорослих хворих із сімейною ГХС (СГХС). Мета: зниження рівня ХС ЛПНЩ.

Показання:

• зниження ризику гострого коронарного синдрому (ГКС), інсульту та нестабільної стенокардії (НС) у дорослих пацієнтів із діагностованими ССЗ, які потребують госпіталізації;

• доповнення до дієти – окремо чи в поєднанні з іншою холестеринознижувальною терапією для лікування дорослих із первинною гіперліпопротеїнемією (ГЛП), у т. ч. із гетерозиготною формою СГХС;

• доповнення до дієти та іншої холестеринознижувальної терапії у дорослих із гомозиготною формою СГХС.

FDA й EMA дозволили використання еволокумабу для лікування дорослих пацієнтів із встановленим або високим ризиком ССЗ, а також для дорослих і дітей віком від 10 років із СГХС. Мета: зниження рівня ХС ЛПНЩ.

Показання:

• зниження ризику ГКС, інсульту та проведення реваскуляризації коронарних судин у дорослих із діагностованими ССЗ;

• лікування дорослих із первинною ГЛП, у т. ч. із гетерозиготною формою СГХС, як доповнення до дієти – окремо чи в поєднанні з іншою холестеринознижувальною терапією;

• лікування дітей віком від 10 років із гетерозиготною формою СГХС як доповнення до дієти та холестеринознижувальної терапії;

• доповнення до іншої холестеринознижувальної терапії для лікування дорослих і дітей віком від 10 років із гомозиготною формою СГХС.

АнтиPCSK9 mAb

Еволокумаб і алірокумаб – mAb імуноглобулінів (Ig)G2 і IgG2 людини цілеспрямовано інактивують PCSK9, серинову протеазу, яка зв'язує домен позаклітинного EGF-A печінкових ЛПНЩ-рецепторів, що забезпечує їхні інтерналізацію та деградацію в лізосомах. PCSK9-опосередкована деградація ЛПНЩ-рецептора відбувається внутрішньоклітинним і позаклітинним шляхом. У разі внутрішньоклітинного шляху PCSK9 сприяє деградації ЛПНЩ-рецептора зв'язуванням та переміщенням новоутворених ЛПНЩ-рецепторів

Рис. Вплив мутації гена PCSK9 на пригнічення синтезу білка PCSK9, синтезованого в печінці, та на ризик розвитку ЦД 2 типу (Paneni F., Costantino S., 2019)

Примітки: PCSK9 – пропротеїнова конвертаза субтилізин-кексинового типу 9.

Таблиця 1. **Інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (Marouf et al., 2022)**

Препарат	Опис	ХС ЛПНЩ	Статус
mAb (ін'єкційні лікарські форми)			
Еволокумаб	Повністю людські IgG2 mAb. 140 мг підшкірно 1 р/кожні 2 тиж	<≈59%	Схвалено FDA та EMA для лікування ГХС
Алірокулаб	Повністю людські IgG1 mAb. 75 мг підшкірно 1 р/кожні 2 тиж	<≈52%	Схвалено FDA та EMA для лікування ГХС
Бокоцизумаб	Гуманізовані mAb. 150 мг підшкірно 1 р/кожні 2 тиж	<≈55%	Фаза III. Дослідження SPIRE. Верифіковані нейтралізувальні антитіла. Припинено
Інші ін'єкційні ЛЗ із різними механізмами дії			
Інклісиран	siRNA; зв'язується з mRNA PCSK9 та індукує її деградацію. 284 мг підшкірно 2 р/рік	<≈51,3%	Фаза III
SPC4061	LNA на основі ASO II покоління, які пригнічують PCSK9. Сприяють стійкому зниженню ХС ЛПНЩ у приматів (мавп)	35%	Фаза доклінічна
SPC5001	LNA на основі ASO II покоління, які пригнічують PCSK9. Дозозалежне <ХС ЛПНЩ із максимальним ефектом через 2 тиж після останнього прийому	<≈50%	Фаза I. Нефротоксичність. Припинено
Adnectin BMS-962476	Зв'язується з PCSK9 і пригнічує взаємодію між PCSK9 і доменом EGF-A ЛПНЩ-рецептора	48%	Фаза I
LIB003	RFP аднектину з PCSK9-зв'язувальним доменом і HAS. Призначається підшкірно	<≈77%	Фаза II
АнтиPCSK9-вакцина	Спричиняє вироблення антитіл проти антигенних пептидів PCSK9. Мімікрує та нейтралізує N-кінцевий домен PCSK9	<≈13%	Фаза I
АнтиPCSK9-вакцина (на основі наночастинок)	АнтиPCSK9-вакцина (на основі наноліпосом)	<≈52%	Фаза доклінічна
Пероральні ЛЗ			
PF-06446846	Мала молекула. Пригнічує трансляцію mRNA-мішені до білка, тобто інгібує експресію гена, який кодує PCSK9	58%	Фаза доклінічна. Припинено
DS-9001a	ABD-злитий антикаліновий білок. Ефект одноразової внутрішньовенної ін'єкції у мавп триває 21 добу	<≈62%	Фаза доклінічна
SRT3025	Низькомолекулярний активатор SIRT1. *In vitro* (в культивованих гепатоцитах) послаблює продукцію і зв'язування PCSK9 із ЛПНЩ-рецепторами. Зменшує PCSK9-опосередковану деградацію ЛПНЩ-рецепторів і збільшує експресію ЛПНЩ-рецепторів і поглинання ЛПНЩ	–	*In vitro*
Інгібітори CETP/PCSK9			
Анацетрапіб	Пригнічує експресію гена, який кодує PCSK9 в гепатоцитах шляхом зменшення активних форм SREBP-1 та SREBP-2 (регуляторів промотора гена, який кодує PCSK9). 100 мг 1 р/добу	<≈27-40%	Фаза III. Розробку припинено
Евацетрапіб	У клітинах HepG2 знижує SREBP-2-опосередковану експресію ЛПНЩ-рецепторів і гена, який кодує PCSK9	Інформація відсутня	*In vitro*. Розробку припинено
Торцетрапіб	У клітинах HepG2 знижує SREBP-2-опосередковану експресію ЛПНЩ-рецепторів і гена, який кодує PCSK9	Інформація відсутня	*In vitro*. Розробку припинено
K-312	Подвійний інгібувальний вплив на CETP і PCSK9. Пригнічує експресію гена, який кодує PCSK9 шляхом модуляції транскрипції, зниження рівнів SREBP	Інформація відсутня	Інформація про результати I фази відсутня

Примітки: ГХС – гіперхолестеринемія; ABD – альбумінозв'язувальний домен; ASO – антисмислові (антисенсові) олігонуклеотиди; CETP – білок-переносник ефіру ХС; EGF-A – епідермальний фактор росту-А; EMA – European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів); FDA – US Food and Drug Administration (Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США); HAS – сироватковий альбумін людини; HepG2 – клітинна лінія раку печінки людини; IgG – імуноглобулін G; LNA – заблокована нуклеїнова кислота; mRNA – матрична РНК; PCSK9 – пропротеїнова конвертаза субтилізин-кексинового типу 9; RFP – рекомбінантний злитий білок; siRNA – мала інтерферувальна РНК; SIRT1 – сиртуїн-1; SPIRE – Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events; SREBP-2 – білок, що зв'язує регуляторний елемент стеролу-2.

від трансмережі комплексу Гольджі до лізосом. У позаклітинному шляху циркулювальний PCSK9 безпосередньо зв'язує домен EGF-A ЛПНЩ-рецепторів на поверхні гепатоцитів, отже, через клатринозалежний ендоцитоз зумовлює лізосомальну деградацію. Більшість PCSK9 синтезується в печінці, але фермент також виробляється в нирках, тонкому кишечнику, центральній нервовій системі, епітелії товстої кишки, непосмугованих клітинах судин і підшлунковій залозі. У β-клітинах підшлункової залози накопичення ХС відбувається здебільшого через ЛПНЩ-рецептор, експресія якого значною мірою здійснюється в острівцях Лангерганса. Отже, будь-яке генетичне чи фармакологічне втручання, яке збільшує експресію ЛПНЩ-рецепторів, сприяє перевантаженню β-клітин ХС, порушенню секреції інсуліну та приєднанню згодом гіперглікемії.

Клінічні й експериментальні дані свідчать про те, що генетично зумовлена інактивація PCSK9 пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу. Результати досліджень менделівської рандомізації майже одностайно показали, що пацієнти з генетичними варіантами втрати функції PCSK9 демонструють нижчий рівень ХС ЛПНЩ, але вищий уміст глюкози в крові, а також мають підвищений ризик розвитку ЦД 2 типу. Аналогічно, делеція генів у PCSK9-дефіцитних мишей пов'язана з порушеннями секреції інсуліну та толерантності до глюкози. Ці ефекти можна пояснити тим, що системна втрата PCSK9 сприяє підвищенню регуляції ЛПНЩ-рецепторів у β-клітинах підшлункової залози з подальшим накопиченням ХС, клітинною дисфункцією та порушенням секреції інсуліну.

Da Dalt і співавт. (2019) повідомляють, що в мишей з делецією гена PCSK9 порівняно із тваринами дикого типу, котрі мають типову форму гена (стандарт гено- та фенотипу, WT), спостерігається порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Виявилося, що дефекти в гомеостазі глюкози в мишей PCSK9-/- є результатом порушення секреції інсуліну, а не периферичної резистентності до гормона. Дійсно, рівні інсуліну та С-пептиду в плазмі крові істотно зменшені в тварин PCSK9-/- порівняно з WT-мишами. Введення інсуліну однаково знизило концентрацію глюкози та зумовило аналогічну інсулінозалежну активацію протеїнкінази В у печінці й посмугованих м'язах. Продемонстровано, що β-клітини мишей PCSK9-/- (порівняно з аналогічними WT-тварин) зазвичай неправильної форми, більшого розміру, хаотично розподілені та характеризуються порушенням секреції інсуліну. Da Dalt і співавт. (2019) вважають, що морфологічні та функціональні зміни β-клітин зумовлені посиленням експресії ЛПНЩ-рецепторів, що зрештою спричинило накопичення ХС і апоптозу. Дійсно, дисфункція β-клітин не спостерігалася в мишей з подвійною мутацією гена, а також з генетичними змінами як PCSK9, так і ЛПНЩ-рецепторів.

Потенційний вплив PCSK9 на секрецію інсуліну підтверджено в біобанку людини. Зокрема, виявилося, що PCSK9 46L асоціювався з дисфункцією β-клітин, оціненою за допомогою гомеостатичної моделі оцінки функції β-клітин, але не з використанням HOMA-IR. Продемонстровано, що вміст PCSK9 не виходить визначити в плазмі крові мишей зі специфічною для печінки делецією алельних генів PCSK9 (AlbCreþ/Pcsk9LoxP/LoxP). Окрім того, в мишей AlbCreþ/Pcsk9LoxP/LoxP показники тесту на толерантність до глюкози, а також рівні глюкози в крові й інсуліну знаходилися в межах фізіологічної норми. Отже, експресія ЛПНЩ-рецепторів у β-клітинах не змінена та свідчить, що вибіркове пригнічення циркулювального PCSK9 не впливає на гомеостаз глюкози. Саме тому з високою імовірністю можна стверджувати, що фармакологічні підходи, спрямовані на пригнічення специфічних рецепторів PCSK9 у печінці, не сприятимуть підвищенню ризику розвитку ЦД 2 типу.

На рисунку наведено відомості про значення мутації гена PCSK9, що спричиняє втрату функції, а також зниження концентрації білка PCSK9, синтезованого в печінці, на ризик розвитку ЦД 2 типу (Paneni F., Costantino S., 2019).

PCSK9 і ЦД 2 типу

Підвищення ризику ЦД 2 типу спостерігається в осіб із генетично зумовленим або набутим зниженням ХС ЛПНЩ. Однак відомо, що СГХС, яка вважається автосомно-домінантним захворюванням, забезпечує захист від розвитку ЦД 2 типу. Водночас результати досліджень щодо ролі PCSK9 досить суперечливі. Зокрема, мутація гена PCSK9 у PCSK9-дефіцитних мишей супроводжується ПТГ і відсутністю жодного впливу. Bonnefond і співавт. (2015) не виявили змін у гомеостазі глюкози серед 4630 обстежених з генотипом PCSK9 p.R46L, тоді як метааналіз, проведений Lotta та співавт. (2016), показав, що цей генотип асоціюється з вищим рівнем пре- і постпрандіальної глюкози. Schmidt і співавт. (2017) досліджували чотири генетичні варіації PCSK9 і виявили їхній зв'язок із підвищеною концентрацією глюкози, масою тіла та ризиком ЦД. Однак, незважаючи на суперечливі результати, масштабніші дослідження підтверджують припущення, що поліморфізм генів PCSK9, який зумовлює низький рівень ХС ЛПНЩ, підвищує ризик ЦД 2 типу.

На відміну від генетичних, клінічні дослідження з використанням антиPCSK9 mAb продемонстрували нейтралітет щодо стану гомеостазу глюкози. Зокрема, Sattar і співавт. (2016) провели метааналіз трьох 12-тижневих РКД з оцінки ефективності еволокумабу порівняно із плацебо й еволокумабу порівняно з езетимібом на параметри вмісту ліпідів у пацієнтів із ЦД 2 типу / відсутністю верифікованого діагнозу ЦД 2 типу.

Продемонстровано, що еволокумаб порівняно із плацебо:

- в пацієнтів із ЦД 2 типу сприяє зниженню середнього рівня ХС ЛПНЩ на 60% (95% довірчий інтервал (ДІ) 51-69); ХС ліпопротеїнів невисокої щільності (ХС неЛПНЩ) на 55% (95% ДІ 47-63); загального ХС (ЗХС) на 38% (95% ДІ 32-44), тригліцеридів (ТГ) на 23% (95% ДІ 12-34); аполіпопротеїну А (АпоА) на 31% (95% ДІ 25-37) і підвищенню середнього рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) на 7% (95% ДІ 4-11; p<0,0001 для всіх порівнянь);
- за відсутності верифікованого діагнозу ЦД 2 типу сприяє зниженню середнього рівня ХС ЛПНЩ на 66% (95% ДІ 62-70); ХС неЛПНЩ на 58% (95% ДІ 55-61); ЗХС на 40% (95% ДІ 37-42), ТГ 17% (95% ДІ 14-21); АпоА на 29% (95% ДІ 26-31) і підвищенню середнього рівня ХС ЛПВЩ на 7% (95% ДІ 5-9; p<0,0001 для всіх порівнянь).

Установлено, що еволокумаб порівняно з езетимібом:

- у пацієнтів із ЦД 2 типу сприяє зниженню середнього рівня ХС ЛПНЩ на 39% (95% ДІ 32-47); ХС неЛПНЩ на 34% (95% ДІ 26-41); ЗХС на 24% (95% ДІ 16-31); ТГ на 9% (95% ДІ 5-23); АпоА на 26% (95% ДІ 16-35) і підвищенню середнього рівня ХС ЛПВЩ на 8% (95% ДІ 4-13; p=0,20 для ТГ; p<0,0001 для всіх інших порівнянь);
- за відсутності верифікованого діагнозу ЦД 2 типу сприяє зниженню середнього рівня ХС ЛПНЩ на 40% (95% ДІ 36-45); ХС неЛПНЩ на 35%

Продовження на стор. 18.

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

Інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9: нові можливості ліпідомодифікувальної терапії при цукровому діабеті

Продовження. Початок на стор. 16.

Таблиця 2. **Рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження ефективності антиPCSK9 mAb (Marouf et al., 2022)**

Назва	Втручання	Первинна КТ	Вторинна КТ	Вміст глюкози	Вміст HbA1c	Ризик NOD
FOURIER	Еволокумаб. 140 мг/кожні 2 тиж або 420 мг/щомісяця	Композитна смерть через ГКС / інсульт / НС / ускладнення коронарної реваскуляризації – КР 0,85; 95% ДІ 0,79-0,92; p=0,001	Смерть через ГКС / інсульт – КР 0,8; 95% ДІ 0,73-0,88; p=0,001	NS	NS	(–) КР 1,05; 95% ДІ 0,94-1,17
SPIRE1 + SPIRE2	Бокоцизумаб. 150 мг/кожні 2 тиж	Нефатальний ГКС, нефатальний інсульт, НС, що потребує термінової коронарної реваскуляризації, або смерть унаслідок ССЗ – КР 0,88; 95% ДІ 0,76-1,02; p=0,08	Композитна смерть – нефатальний ГКС, нефатальний інсульт або смерть унаслідок ССЗ – КР 0,87; 95% ДІ 0,74-1,02; p=0,08	Середня зміна від початкового рівня до 52 тиж = 4,8 (0,43); p=0,004	Середня зміна від початкового рівня до 52 тиж = 0,09 (0,01); p=0,11	(–) КЧЗ 0,98; 95% ДІ 0,82-1,17
SPIRE1 + SPIRE2	Бокоцизумаб. 150 мг/кожні 2 тиж	Нефатальний ГКС, нефатальний інсульт, НС, що потребує термінової коронарної реваскуляризації, або смерть унаслідок ССЗ – КР 0,88; 95% ДІ 0,76-1,02; p=0,08	Композитна смерть – нефатальний ГКС, нефатальний інсульт або смерть унаслідок ССЗ – КР 0,87; 95% ДІ 0,74-1,02; p=0,08	Середня зміна від початкового рівня до 52 тиж = 4,8 (0,43); p=0,004		
SPIRE1	Бокоцизумаб. 150 мг/кожні 2 тиж	Нефатальний ГКС / нефатальний інсульт / смерть унаслідок ССЗ або НС, що потребує коронарної реваскуляризації, – КР 0,99; 95% ДІ 0,80-1,22; p=0,94	Композитна смерть – нефатальний ГКС, нефатальний інсульт або смерть унаслідок ССЗ – КР 1,03; 95% ДІ 0,82-1,30; p=0,78	–		
ODYSSEY	Алірокумаб. 75 мг/кожні 2 тиж	Композитна смерть через ХКС / нефатальний ГКС / летальний або нефатальний ішемічний інсульт/або НС, що потребує коронарної реваскуляризації, – КР 0,85; 95% ДІ 0,78-0,93; p<0,001	Будь-які ускладнення ХКС – КР 0,88; 95% ДІ 0,81-0,95; p<0,001	NS	NS	(–) 9,6% (алірокумаб) 10,2% (плацебо)
DESCARTES	Еволокумаб. 420 мг/міс	Зменшення ХС ЛПНЩ на >50% від вихідного рівня	Абсолютна зміна показників ХС ЛПНЩ, ЗХС, ХС ЛПВЩ, ЛПДНЩ, АпоА, ТГ, АпоВ, ЗХС/ХС ЛПВЩ та апоВ/апоА1	NS	NS	(–) 5,6% (еволокумаб) 6,6% (плацебо)

Примітки: АпоВ – аполіпопротеїн В; ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності; ХКС – хронічний коронарний синдром; КЧЗ – коефіцієнт частоти захворюваності; NS – статистично незначущий; ODYSSEY – Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab.

(95% ДІ 31-40); ЗХС на 25% (95% ДІ 23-27); ТГ на 3% (95% ДІ 3-8); АпоА на 30% (95% ДІ 24-36) і підвищенню середнього рівня ХС ЛПВЩ на 6% (95% ДІ 3-9; p=0,31 для ТГ; p<0,0001 для всіх інших порівнянь);

• для всіх ліпідних параметрів не спостерігалося взаємодії щодо ефектів лікування незалежно від верифікованого діагнозу ЦД 2 типу / відсутності ЦД 2 типу.

Отже, в хворих на ЦД 2 типу еволокумаб (порівняно із плацебо й езетимібом) сприяє зниженню ХС ЛПНЩ, ХС неЛПВЩ, апоА та ЗХС, а також значному підвищенню вмісту ХС ЛПВЩ. Отримані результати відповідають аналогічним, що спостерігаються в пацієнтів за відсутності верифікованого діагнозу ЦД 2 типу. Описані ефекти спостерігалися в хворих, які вже знаходилися на статинотерапії. Рекомендується бути обережним щодо узагальнення результатів цього метааналізу, адже короткотривалість проаналізованих РКД обмежує об'єктивну оцінку побічних ефектів; незрозуміло, чи інгібітори PCSK9 здатні негативно впливати на гомеостаз глюкози. Крім того, висока вартість ЛЗ (інгібіторів PCSK9) обмежує їхнє придбання пацієнтами з дуже високим ризиком АССЗ, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ за використання альтернативних гіполіпідемічних засобів.

Систематичний огляд і результати метааналізу 35 РКД, до якого залучили 45 539 пацієнтів (середній термін спостереження складає 85,5 тиж), не продемонстрували впливу інгібіторів PCSK9 на маніфестацію та/або декомпенсацію ЦД 2 типу (відношення шансів 1,05; 95% ДІ 0,95-1,17). Крім того, у зведеному аналізі ODYSSEY (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab) (фаза III, 10 РКД, n=4974, тривалість становила 24-104 тиж) продемонстровано, що алірокумаб порівняно із плацебо не впливав на жодну кінцеву точку (КТ), пов'язану із ЦД (коефіцієнт ризиків (КР) 0,64, 95% ДІ 0,36-1,14). Відносний ризик (ВР) для алірокумабу, пов'язаний з переходом від предіабету до маніфестного ЦД, становив 0,90 (95% ДІ 0,63-1,29). На відміну від цих результатів, метааналіз 20 РКД (фази II, III), що передбачав участь 68 123 осіб (медіана спостереження становила 78 тиж), довів, що інгібітори PCSK9 порівняно із плацебо підвищують рівень глікованого гемоглобіну A_{1c} (HbA_{1c}) і препрандіальної глюкози в крові. Однак цей ефект був недостатнім для підтвердження статистично значущого збільшення захворюваності на ЦД (ВР 1,04; 0,96-1,13); тест неоднорідності (I^2)=0%; p=0,427).

Sattar і співавт. (2017) вивчали особливості впливу еволокумабу на динаміку рівня глюкози в плазмі натще, HbA_{1c}, маси тіла хворих і ймовірність приєднання вперше діагностованого ЦД. Автори перед початком проведення відкритого розширеного клінічного випробування (OLE) об'єднали результати обстежень пацієнтів протягом 1 року (48 тиж), у яких завершилося дослідження особливостей впливу еволокумабу. Проведений аналіз ефективності лікування в двох дослідженнях OLE серед 4802 учасників (1602 знаходилися на стандартному лікуванні, SOC; 3200 – еволокумаб + SOC). Повідомляється, що еволокумаб порівняно із SOC сприяв зниженню рівня ХС ЛПНЩ ≈на 60%. Установлено, що протягом 1 року проведення OLE не виявлено різниці в змінах вмісту HbA_{1c} (0,1% (-0,1, 0,2) в медіані Q1, Q3 як для SOC, так і для еволокумабу + SOC) і рівня препрандіальної глюкози (0,06 ммоль/л) (-0,28, 0,38 ммоль/л) для SOC і 0,06 ммоль/л (-0,28, 0,44 ммоль/л для еволокумабу + SOC). Середня зміна показників маси тіла через 1 рік спостереження становила для SOC – -0,1 кг (0,2), еволокумабу + SOC – -0,3 кг (0,1). Рівень захворюваності (95% ДІ) для вперше діагностованого ЦД на 100 пацієнто-років дорівнював 3,7 (2,9-4,7) у контрольній групі / SOC і 3,9 (3,2-4,6) при лікуванні еволокумабом / еволокумабом + SOC. Отже, терапія еволокумабом протягом однорічного періоду проведення OLE статистично значуще не впливала на стан гомеостазу глюкози.

Y.X. Cao і співавт. (2018) на вебсайтах PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane та ClinicalTrials.gov провели систематичний пошук РКД, в яких повідомлялося про особливості впливу алірокумабу й еволокумабу на рівень глюкози в плазмі крові натще, HbA_{1c} або захворюваності на вперше виявлений ЦД. З метою проведення метааналізу відібрано 18 РКД, які включали 26 123 пацієнтів за відсутності верифікованого діагнозу ЦД 2 типу. Встановлено, що в хворих, котрі отримували антиPCSK9 mAb, порівняно з контрольними групами не спостерігалося істотної різниці щодо виявлення нових випадків ЦД (ВР 1,05; 95% ДІ 0,95-1,16), рівня глюкози в плазмі крові натще (середня різниця (СР) 0,00 ммоль/л, 95% ДІ -0,02 до 0,02) або HbA_{1c} (СР 0,00%, 0 ммоль/л, 95% ДІ від -0,01 до 0,01). Повідомляється, що алірокумаб і еволокумаб незалежно від типу антиPCSK9 mAb, характеристик учасників, тривалості та методів лікування статистично значуще не впливали на виявлення нових випадків ЦД, а також на гомеостаз глюкози.

De Carvalho та співавт. (2018), використовуючи бази даних MEDLINE (PubMed), Cochrane Library і ClinicalTrials.gov, провели метааналіз 20 РКД (68 123 учасники із середнім періодом спостереження 78 тиж).

Оригінальні дослідження включали до метааналізу, якщо вони відповідали таким критеріям:

1) фаза II або III РКД;

2) пацієнти із СГХС або несімейною ГХС;

3) хворі з групи лікування знаходилися на терапії препаратами інгібіторів PCSK9 порівняно із групою контролю, яка отримувала плацебо з іншою гіполіпідемічною терапією або без неї;

4) тривалість лікування – ≥12 тиж.

Автори з використанням моделей випадкових величин і фіксованих ефектів, провели розрахунок ВР, 95% ДІ. Повідомляється, що інгібітори PCSK9 порівняно із плацебо сприяли збільшенню рівня препрандіальної глюкози в крові (зважена СР 1,88 мг/дл; 95% ДІ 0,91-2,68; I^2=0%; p<0,001 та HbA_{1c} (0,032%, 0,011-0,050); I^2=15,5%; p<0,001). Однак такий ефект виявився недостатнім для ствердження про статистично значуще збільшення частоти розвитку ЦД (ВР 1,04, 0,96-1,13; I^2=0%; p=0,427). Результати метарегресійного аналізу свідчать про зв'язок між підвищеним ризиком ЦД та ефективністю (p=0,029) і тривалістю лікування інгібіторами PCSK9 (p=0,026). Отже, лікування пацієнтів із СГХС або несімейною ГХС лікарськими препаратами із групи інгібіторів PCSK9 протягом ≥12 тиж сприяє незначному, однак статистично значущому підвищенню рівня препрандіальної глікемії в плазмі та HbA_{1c}.

Guedeney та співавт. (2019) провели огляд РКД, під час яких порівнювали лікування алірокумабом або еволокумабом із плацебо чи іншими гіполіпідемічними препаратами. Автори мали на меті оцінити ефективність і безпеку алірокумабу та еволокумабу в пацієнтів із ДЛП/АССЗ. Проведено метааналіз 39 РКД із залученням 66 478 хворих, з котрих 35 896 учасників отримували інгібітори PCSK9 (14 639 – алірокумаб, 21 257 – еволокумаб), а 30 582 представляли контрольну групу. Основні первинні КТ – смерть від усіх причин, від ССЗ, а також ГКС та інсульт. Оцінювали ВР і 95% ДІ

за допомогою моделей випадкового ефекту; проводили I^2. Встановлено, що вплив інгібіторів PCSK9 на показники смерті від усіх причин, у т. ч. СС, загалом не був статистично значущим (p=0,15 і p=0,34 відповідно). Використання інгібіторів PCSK9 поєднувалося з нижчим ризиком ГКС (1,49 проти 1,93 на 100 пацієнто-років; ВР 0,80, 95% ДІ 0,74-0,86; I^2=0%; p<0,0001), ішемічного інсульту (0,44 порівняно з 0,58 на 100 пацієнто-років; ВР 0,78, 95% ДІ 0,67-0,89; I^2=0%; p=0,0005) і коронарною реваскуляризацією (2,16 проти 2,64 на 100 пацієнто-років; ВР 0,83, 95% ДІ 0,78-0,89; I^2=0%; p<0,0001) порівняно з контрольною групою. Застосування інгібіторів PCSK9 не було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку нейрокогнітивних побічних ефектів (p=0,91), зростання рівня печінкових ферментів (p=0,34), рабдоміолізу (p=0,58) або вперше зареєстрованих випадків ЦД (NOD) (p=0,97). Отже, пригнічення PCSK9 алірокумабом або еволокумабом було пов'язане з меншим ризиком ГКС, інсульту та коронарної реваскуляризації зі сприятливим профілем безпеки, зокрема NOD діагностованого ЦД.

Khan і співавт. (2019) за допомогою баз даних Medline, Embase, Cochrane Central Register відібрали та провели метааналіз 33 РКД (21 – з дослідження ефективності статинів, 12 – із впливу інгібіторів PCSK9). Загалом 163 688 пацієнтів без ЦД випадково розподілялися на групи з більш інтенсивною (83 123 хворих) або менш інтенсивною (80 565 пацієнтів) ліпідознижувальною терапією. Більш інтенсивна гіполіпідемічна терапія визначалася як фармакологічна стратегія, що передбачала використання інгібіторів PCSK9, високоінтенсивної статинотерапії, тоді як менш інтенсивна відповідала групі активного контролю або плацебо. Метарегресію та метааналіз проводили з використанням моделі випадкових ефектів. Повідомляється, що при використанні більш інтенсивної ліпідознижувальної терапії не спостерігалося жодного суттєвого зв'язку між зниженням рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л і випадком розвитку ЦД (ВР 0,95; 95% ДІ 0,87-1,04; p=0,30; I^2=4%). Однак виявилося, що більш інтенсивна гіполіпідемічна терапія пов'язана з вищим ризиком розвитку ЦД порівняно з менш інтенсивною (ВР 1,07; 95% ДІ 1,03-1,11; p<0,001; I^2=0%). Отримані результати зумовлювалися вищим ризиком розвитку ЦД при застосуванні статинів (ВР 1,10; 95% ДІ 1,05-1,15; p<0,001; I^2=0%), тоді як використання інгібіторів PCSK9 не мало зв'язку з ризиком випадків уперше діагностованого ЦД (ВР 1,00; 95% ДІ 0,93-1,07; p=0,96; I^2=0%).

Мета пошуку в Medline, ClinicalTrials.gov, а також метааналізу РКД, проведеного Monami та співавт. (2019), – оцінка впливу інгібіторів PCSK9 на метаболізм глюкози, рівень ХС ЛПНЩ, стан СС захворюваності й смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу / відсутністю верифікованого діагнозу ЦД 2 типу. Проведений метааналіз 38 РКД, у яких порівнювали інгібітори PCSK9 із плацебо чи активними лікарськими препаратами. Первинні КТ включали випадки ЦД, рівні препрандіальної глікемії та HbA_{1c}; уміст ХС ЛПНЩ у КТ у пацієнтів із ЦД і в загальній вибірці, серйозні СС події (MACE), смертність в осіб із ЦД 2 типу / відсутністю верифікованого діагнозу ЦД 2 типу. Повідомляється, що інгібітори PCSK9 порівняно із плацебо чи будь-яким ЛЗ порівняння не сприяли підвищенню ризику розвитку ЦД. Зниження вмісту ХС ЛПНЩ порівняно із плацебо в пацієнтів із ЦД становило 52,6 (41,3; 63,8) мг/дл; відповідний показник для всіх хворих дорівнював 66,9 (62,4; 71,3) мг/дл. Метарегресійний аналіз показав обернену кореляцію між часткою пацієнтів із ЦД і впливом інгібіторів PCSK9 на вміст ХС ЛПНЩ у дослідженнях проти езетимібу, але не порівняно із плацебо. Крім того, аналіз результатів РКД дозволив стверджувати, що інгібітори PCSK9 не впливають на метаболізм глюкози; ймовірно, не впливають на показники MACE та смертності окремо для осіб із ЦД / відсутністю верифікованого діагнозу ЦД 2 типу.

Chen і співавт. (2020) проаналізували питання безпеки використання антиPCSK9 mAb щодо ризику вперше верифікованого діагнозу ЦД. Автори провели метааналіз результатів 23 РКД (65 957 учасників), в яких надавалася інформація про випадки вперше верифікованого діагнозу ЦД або декомпенсацію клінічного ЦД. Із метою порівняння КТ розраховувалися ВР і 95% ДІ. Встановлено, що порівняно з контрольною групою лікування антиPCSK9 mAb не супроводжувалося ризиком розвитку ЦД (ВР 0,97; 95% ДІ 0,91-1,02; p=0,22), причому вигіднішим із цього погляду здавався алірокумаб, ніж еволокумаб або бокоцизумаб (ВР 0,91; 95% ДІ 0,85-0,98; p=0,01).

Chiu та співавт. (2020) у базах PubMed, Cochrane Central Register і ClinicalTrials.gov переглянуто результати та проведено систематичний метааналіз 11 подвійно сліпих РКД. Мета – оцінити вплив інгібіторів PCSK9 і езетимібу на ризик NOD ЦД. Для проведення метааналізу ефективності інгібіторів PCSK9 загалом було залучено 52 214 учасників і 20 084 особи для езетимібу. Встановлено, що результати, отримані в пацієнтів, рандомізованих на інгібітори PCSK9, а також езетимібу, не відрізнялися за частотою ризику вперше верифікованого діагнозу ЦД від контрольної групи (ВР 0,99; 95% ДІ 0,92-1,07; p=0,87 і ВР 1,05; 95% ДІ 0,95-1,15; p=0,37). На підставі отриманих результатів автори вважають, що використання інгібіторів PCSK9 та езетимібу, ймовірно, не впливає на ризик розвитку ЦД.

На сьогодні проведено декілька провідних РКД щодо вивчення особливостей і можливостей впливу антиPCSK9 mAb на стан несприятливих наслідків ССЗ, одне з яких внаслідок імуноопосередкованого ослаблення ефективності бокоцизумабу дотерміново припинено. Це такі клінічні випробування: FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) – ефективність еволокумабу; SPIRE – бокоцизумабу; ODYSSEY – алірокумабу і DESCARTES – Durable Effect of PCSK9 Antibody Compared with Placebo Study.

Результати основних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень ефективності антиPCSK9 mAb наведено в таблиці 2 (Marouf et al., 2022).

У випробуванні FOURIER 27 564 пацієнтів із діагностованими АССЗ, котрі знаходилися на статинотерапії, було рандомізовано з метою призначення еволокумабу (140 мг 2 р/тиж або 420 мг/міс підшкірно) чи плацебо. Продемонстровано, що еволокумаб порівняно із плацебо стійко знижував рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 59%, що відповідало 0,78 ммоль/л. Повідомляється, що 48-тижневе лікування еволокумабом сприяло 15% зниженню первинної комбінованої КТ (КР 0,85; ДІ 0,79-0,92; p<0,001). Пригнічення PCSK9 еволокумабом не супроводжувалося збільшенням частоти ризику вперше верифікованого діагнозу ЦД або погіршенням стану глікемії у пацієнтів із ЦД.

SPIRE. У дослідженні, розподіленому на два субдослідження (SPIRE-1, SPIRE-2), 27 438 учасників з АССЗ або СГХС в анамнезі чи високим ризиком АССЗ рандомізовані з метою призначення 150 мг бокоцизумабу кожні 2 тиж підшкірно або вживання плацебо. Тривалість SPIRE-1 становила 7 міс, SPIRE-2 – 12 міс. Результати SPIRE-2 свідчать про зниження рівня несприятливих наслідків ССЗ на 21%. Водночас аналіз результатів SPIRE-1 не виявив аналогічного зниження. Можливі причини: недовготривалість спостереження і нижчий базовий рівень ХС ЛПНЩ. Висновки SPIRE-2 і SPIRE-1 свідчать, що призначення 150 мг бокоцизумабу статистично значуще не впливає на рівні HbA_{1c}.

Дослідження **ODYSSEY** тривало 2,8 року. Обстежено 18 924 пацієнтів із ГКС від 1 до 12 міс в анамнезі, рівнем ХС ЛПНЩ щонайменше 1,8 ммоль/л, ХС неЛПВЩ не <2,6 ммоль/л, апоВ не <80 мг/дл. Хворі знаходилися на високоінтенсивній статинотерапії чи отримували максимально переносимі дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Алірокумаб зменшив частоту СС подій на 15% після середнього періоду спостереження тривалістю 2,8 року. В пацієнтів, що отримували алірокумаб, спостерігалося незначне зниження частоти ризику вперше верифікованого діагнозу ЦД порівняно із плацебо (9,6 проти 10,1%).

DESCARTES. Тривалість РКД становила 52 тиж. Аналізувалася ефективність еволокумабу (420 мг кожні 4 тиж) у відсотковому та абсолютному зниженні вмісту ХС ЛПНЩ. Обстежено 901 пацієнта з ГХС, з них було 120 хворих на ЦД 2 типу, 293 мали порушення глікемії натще (ПГН), 289 – метаболічний синдром (у 194 з них діагностовано ПГН, а у 393 не спостерігалося жодного із цих станів. Аналітичний аналіз результатів DESCARTES свідчить про таке: незважаючи на досягнення значного зниження рівня ХС ЛПНЩ >50% від вихідного, не спостерігалося статистично значущих змін параметрів глікемії в жодній з підгруп із базовою еуглікемією, ПГН або ЦД 2 типу.

Отже, глікемічна безпека антиPCSK9 mAb, що спостерігалася під час клінічних випробувань, може бути частково пояснена відносно короткотривалим впливом цих препаратів порівняно із природним поліморфізмом PCSK9, який забезпечує нижчий рівень ЛПНЩ. Окрім того, можливо, mAb, націлені на білок PCSK9, не впливають на внутрішньоклітинну продукцію PCSK9 і фізіологічні особливості метаболізму ХС. Хоча генетичні дослідження свідчать про потенційний зв'язок між пригніченням гена PCSK9 і гомеостазом глюкози, антиPCSK9 mAb не погіршують глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД 2 типу, але їхню безпеку слід підтвердити довготривалим спостереженням.

На сьогодні інгібітори PCSK9 варто розглядати як додаткові фармакологічні агенти за неефективності статинів у максимально переносимих дозах. Найменш суперечлива популяція пацієнтів із високим ризиком ССЗ для використання інгібіторів PCSK9 включає хворих із СГХС; тяжким перебігом та/або дуже високим ризиком АССЗ, зі стійким підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ, незважаючи на використання високоінтенсивної терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Пацієнти із ЦД, які додатково мають будь-який із цих станів, становлять підгрупу особливо високого ризику, для якої інгібітори PCSK9 заслуговують на серйозну увагу.

Хворим із нещодавно діагностованим ЦД 2 типу поточний алгоритм контролю ліпідів для зниження ризику ССЗ рекомендується розпочинати зі статинів. Езетиміб є наступним ЛЗ, який слід додати, якщо рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів є вищим за прийнятний. Обґрунтування: задовільна переносимість і низька вартість, простота введення та сприйняття пацієнтами, докази користі для СС системи, особливо в пацієнтів із ЦД. У випадках неефективності комбінації статинів з езетимібом інгібітор PCSK9 є доцільним і раціональним вибором.

Майже всі клінічні випробування інгібіторів PCSK9 проводилися з фоновою терапією статинами, тому з погляду доказової медицини ці препарати необхідно використовувати разом з інгібіторами ГМК-КоА-редуктази як базову терапію. Гіполіпідемічний ефект лікування потрібно оцінювати протягом 3 міс після початку лікування. Хоча наднизькі рівні ХС ЛПНЩ як результат пригнічення PCSK9 добре переносяться пацієнтами, дозу статинів доцільно знизити, якщо рівень ХС ЛПНЩ настільки низький, що його практично неможливо визначити, наприклад, <0,4 ммоль/л.

Загалом клінічні дані свідчать про те, що інгібітори PCSK9 добре переносяться та забезпечують (на додаток до високоінтенсивної терапії статинами) значне зниження рівня ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД 2 типу і діабетичну ДЛП. Використання інгібіторів PCSK9 не супроводжується втратою глікемічного контролю або підвищенням ризику розвитку ЦД в осіб без попереднього діагностованого ЦД, а також може запобігти чи зменшити подальші СС події.

Отже, припускають, що антиPCSK9-терапія, спрямована на циркулювальний білок PCSK9 печінкового походження, може достатньо обмежено впливати на експресію ЛПНЩ-рецепторів у β-клітинах підшлункової залози, отже, і не підвищувати ризику розвитку ЦД. Довгострокове спостереження за результатами рандомізованих клінічних випробувань інгібіторів PCSK9 має надати чітку відповідь на це важливе запитання.

Терапевтичний вплив ГАМК і магнію на перебіг цукрового діабету

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу – це автоімунне захворювання, що характеризується інсулітом, тобто інфільтрацією острівців підшлункової залози Т-лімфоцитами, макрофагами та іншими імунними клітинами, отже, загибеллю бета-клітин. На початку ЦД 1 типу >70% бета-клітин руйнуються, тоді як залишкові бета-клітини, найімовірніше, є єдиним резервуаром для регенерації острівцевої бета-клітинної маси. Наразі протидіабетичні засоби не дозволяють досягти пригнічення автоімунного процесу одночасно з відновленням пулу острівцевих бета-клітин, тому зростає інтерес до виявлення та впровадження в клінічну практику ендогенних факторів росту і регенерації бета-клітин.

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) – це амінокислота та нейромедіатор, який у значній кількості виробляється в острівцях Лангерганса. ГАМК синтезується ферментом декарбоксилазою глутамінової кислоти (GAD), ізоформа якої з молекулярною масою 65 кДа (GAD65) є одним із основних автоантигенів при ЦД 1 типу. Бета-клітини вивільняють значні кількості ГАМК безпосередньо із цитозолю через об'ємно-регульовані аніонні канали (VRAC). Після вивільнення ГАМК впливає на активність багатьох типів острівцевих клітин через іонотропні рецептори ГАМК-А та ГАМК-С, а також метаботропні рецептори ГАМК-В. Високі рівні внутрішньоклітинного ГАМК сприяють унікальному метаболізму бета-клітин, де ГАМК включається в цикл трикарбонових кислот через ГАМК-шунт.

Визначальними функціями ГАМК в острівцях Лангерганса є авто- та паракринна сигналізація і регуляція життєдіяльності різних типів острівцевих клітин. Так, ГАМК, що вивільняється з бета-клітин, діє на рецептори GABAAR в альфа-клітинах, викликаючи гіперполяризацію мембрани та в такий спосіб додатково пригнічуючи секрецію глюкагону. Відомо, що бета-клітини теж експресують рецептори GABAAR, формуючи автокринну ГАМК-сигнальну систему. ГАМК спричиняє деполяризацію мембрани в бета-клітинах, що призводить до відкриття потенціалзалежних кальцієвих каналів та активації Ca^{2+}-залежного PI3K/Akt сигнального шляху, який є важливим фактором росту і виживання клітин.

Роль ГАМК у виникненні та перебігу ЦД: результати досліджень

Крім своєї авто-/паракринної та метаболічної ролі, екзогенна ГАМК є трофічним фактором, що сприяє виживанню і регенерації бета-клітин, зокрема шляхом їхнього поділу чи трансдиференціації альфа-клітин у бета-клітини. Водночас ГАМК є імуномодулятором і впливає на активацію імунних клітин, міграцію, секрецію цитокінів та перебіг цитотоксичних реакцій, а також сприяє диференціації моноцитів у протизапальні фенотипи. Повідомляється, що вміст ГАМК є значно зниженим в острівцях Лангерганса, отриманих від людей із ЦД 2 типу, та майже повністю відсутнім в острівцевих клітинах людей із ЦД 1 типу. Зменшення острівцевого ГАМК корелює з патогенезом діабету та може сприяти дисфункції альфа-, бета- і дельта-клітин у людей із ЦД. З огляду на важливу роль у трофіці та регенерації бета-клітин, а також регуляцію імунної відповіді ГАМК може бути перспективним препаратом для терапії ЦД.

Soltani, Qiu і співавт. (2011), досліджуючи протидіабетичні ефекти ГАМК на інсулярні та імунні клітини *in vitro* й на мишачих моделях, отримали багатообіцяльні результати. Зокрема, введення ГАМК збільшує синтез ДНК, підсилює проліферацію бета-клітин *in vivo*, а також захищає оброблені стрептозотоцином (STZ) або цитотоксичною сумішшю цитокінів бета-клітини від апоптозу. Трофічні ефекти ГАМК зумовлені тим, що вона індукує деполяризацію мембрани, подальший вхід Ca^{2+} й активацію сигнального шляху PI3K/Akt, який сприяє росту та виживанню бета-клітин.

Роль ГАМК у регуляції гомеостазу глюкози в мишей була досліджена на моделях діабету, індукованого множинним низькодозовим введенням STZ, а також на моделях спонтанного автоімунного ЦД 1 типу (діабет без надмірної маси тіла). Щоденні ін'єкції ГАМК, розпочаті за 7 днів до призначення STZ, запобігали загибелі бета-клітин. Миші, які отримували ГАМК, демонстрували вищі рівні циркулювального інсуліну, нижчі рівні глюкагону, а також близькі до нормальних глікемію і толерантність до глюкози. Чутливість до інсуліну не змінювалася, але толерантність до глюкагону значно покращувалася.

Для вивчення впливу ГАМК на розвиток спонтанного автоімунного ЦД 1 типу дослідній групі мишей, у яких іще не розвинувся ЦД 1 типу, щодня вводили ГАМК. У дослідній групі мишей спостерігалися незначні прояви інсуліту, знижена загибель і підвищена проліферація бета-клітин, відносно стабільний рівень глюкози та відсутність ознак діабету. Водночас неліковані миші з ЦД 1 типу без надмірної маси тіла зазвичай у віці >18 тиж прогресували до повного виснаження пулу острівцевих бета-клітин і розвитку тяжкого інсулінозалежного діабету.

В рамках цього дослідження було також доведено, що ГАМК не лише захищає бета-клітини від загибелі, а й стимулює регенерацію бета-клітин в умовах розгорненої клінічної картини ЦД 1 типу. Зокрема, введення ГАМК мишам із тяжким STZ-індукованим діабетом зменшило лімфоцитарну інфільтрацію острівців і відновило пул бета-клітин, що супроводжувалося підвищенням рівня інсуліну, зниженням рівня глюкагону в крові та нормалізацією глікемії. Аналогічно терапія ГАМК покращила перебіг спонтанного автоімунного ЦД 1 типу без надмірної маси тіла в мишей, призвела до значного відновлення маси бета-клітин та поліпшення метаболізму.

Крім трофічного та регенеративного впливу на бета-клітини, ГАМК має низку імунологічних ефектів, що позитивно впливають на перебіг ЦД 1 типу. Так, інгібувальний вплив ГАМК на діабетогенні острівцево-реактивні CD^{8+}-Т-кілерні лімфоцити досліджувався на трансгенних мишах із Т-клітинним рецептором NOD (TCR-8.3 NOD). Було виявлено, що терапія ГАМК помітно пригнічувала запалення в острівцях Лангерганса, зберігала масу бета-клітин, підвищувала рівень С-пептиду та знижувала продукцію глюкагону, що, своєю чергою, ефективно запобігало розвитку гіперглікемії у трансгенних мишей. Також у дослідженнях *in vitro* було продемонстровано здатність ГАМК пригнічувати проліферацію трансгенних CD^{8+}-Т-клітин, індукованих мімотопом.

Протизапальні ефекти ГАМК на острівці підшлункової залози опосередковані, зокрема, впливом на цитокіновий профіль. Так, у мишей із STZ-індукованим діабетом спостерігалося підвищення продукції IL-1β, TNF, IFN-γ, IL-12, IL-6 та IL-10. Однак у мишей, котрі отримували ГАМК, рівні циркулювальних прозапальних цитокінів (IL-1β, TNF, IFN-γ, IL-12) значно знизилися, при цьому не відбувалося пригнічення протизапального цитокіну IL-10. Дослідження *in vitro* продемонстрували здатність ГАМК інгібувати продукцію IL-12 макрофагами, а також синтез IFN-γ, CD^{4+} і CD^{8+}-Т-клітинами. Крім того, ГАМК підсилювала продукцію протизапального цитокіну TGF-β_1 і збільшувала клітинну експресію відповідного рецептора TGF-βRI (ALK-5) у культурах Т-клітин.

Регуляторні Т-клітини (Treg) інгібують прозапальні імунологічні реакції та відіграють важливу роль у контролі ЦД 1 типу. В результаті фенотипового аналізу спленоцитів мишей із ЦД за допомогою проточної цитофлуориметрії було виявлено підвищення кількості Treg під впливом ГАМК. Окрім того, було продемонстровано підсилення супресивної активності $CD^{4+}CD^{25+}$ Treg *in vitro*.

Цікавими є результати серії досліджень щодо ефектів одночасного призначення ГАМК і магнію (Mg) на функціонування підшлункової залози. Підтверджені гіпоглікемічні ефекти пероральних сполук Mg у мишей із ЦД 1 та 2 типу, а також у людей із ЦД 2 типу, які реалізуються шляхом позитивного впливу Mg на експресію інсулінозалежних транспортерів глюкози Glut4, що утилізують глюкозу в м'язах, знижуючи в такий спосіб глікемію та периферійну резистентність до глюкози. Sohrabipour і співавт. у своїй публікації (2022) дослідили ефекти комбінації ГАМК і сульфату Mg ($MgSO_4$) на чутливість до інсуліну в мишей із ЦД 2 типу, індукованим STZ та високожировою дієтою. Після 12 тиж лікування в групі діабетичних мишей, які отримували ГАМК + $MgSO_4$, концентрація глюкози в плазмі складала 113,8±2,41 мг/дл$^{-1}$; у групі діабетичних мишей, що отримували інсулін, рівень глюкози в плазмі становив 236,38±34,38 мг/дл$^{-1}$; у діабетичних мишей без лікування цей показник складав 371,11±11,65 мг/дл$^{-1}$, тоді як здорові миші демонстрували концентрацію глюкози в плазмі крові на рівні 111±2,9 мг/дл$^{-1}$ ($p<0,001$). Отже, на 12-му тижні лікування показники глікемії у групі ГАМК + $MgSO_4$ знижувалися набагато ефективніше, ніж у групі інсуліну ($p<0,001$), і майже дорівнювали аналогічним показникам у групі здорових мишей. Крім того, комбінація ГАМК + Mg краще за інсулін пригнічувала експресію генів PEPCK і G6Pase, які є основними ферментами глюконеогенезу в гепатоцитах і стимулюються високими рівнями глюкагону. Як група інсуліну, так і група ГАМК + $MgSO_4$ протягом 12 тиж показала позитивну динаміку таких параметрів, як інсулінорезистентність, толерантність до глюкози, плазмовий рівень інсуліну, маса тіла та відсоток жирової тканини в діабетичних мишей. Отже, Sohrabipour і співавт. під час дослідження продемонстрували, що нормалізація глікемії при комбінованому лікуванні ГАМК і Mg реалізується через такі синергічні механізми, як захист бета-клітин від апоптозу, цитотоксичних факторів клітинного та гуморального імунітету, поліпшення трофіки, регенерації бета-клітин, відновлення їхнього пулу, стимуляція секреції інсуліну, покращення периферійної чутливості до інсуліну, а також інгібування глюкагонозалежного глюконеогенезу в печінці. Попередні роботи цієї дослідницької групи показали, що ГАМК і Mg не лише покращують метаболізм глюкози в діабетичних щурів, а й підвищують чутливість до інсуліну в їхнього потомства.

Різнобічний взаємопідсилювальний вплив ГАМК і Mg на механізми, що лежать в основі патогенезу ЦД, дозволяє розглядати ці препарати як перспективне доповнення стандартної фармакотерапії діабету. Водночас можливість одночасного перорального прийому ГАМК і Mg, а також їхня хороша переносимість і високий рівень безпеки за тривалого застосування свідчать про значний потенціал цієї комбінації у клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

ГАМК є медіатором у центральній нервовій системі (ЦНС) та важливим сигнальним фактором у периферичних тканинах, зокрема острівцях Лангерганса. ГАМК синтезується із глутамату за допомогою декарбоксилази GAD, яка є одним з основних автоантигенів при ЦД 1 типу. За межами ЦНС ГАМК у найвищих концентраціях міститься в бета- та імунних клітинах. ГАМК чинить переважно інгібувальний вплив на імунні клітини, пригнічуючи вироблення запальних цитокінів, а також посилює супресивну активність Treg і стимулює їхній поділ. Трофічний, цитопротекторний та регенеративний ефекти ГАМК на бета-клітини стимулюють продукцію інсуліну, а пригнічення ГАМК глюкагонозалежного глюконеогенезу в печінці допомагає скоригувати наслідки парадоксально високої секреції глюкагону, що є характерною для ЦД і ускладнює контроль глікемії. Mg підсилює експресію інсулінозалежних транспортерів глюкози Glut4, тим самим поліпшуючи утилізацію глюкози в м'язовій тканині.

Взаємодоповнювальні позитивні ефекти ГАМК і Mg на метаболізм глюкози, а також їхні безпечність та можливість одночасного перорального прийому свідчать про перспективність цієї комбінації у фармакотерапії ЦД 1 і 2 типу.

ДОВІДКА «ЗУ»

Унікальним лікарським засобом на основі ГАМК є комплекс Гамалате B_6, представлений у таблетованій формі. До складу препарату, крім ГАМК, входять також гамма-аміно-бета-оксимасляна кислота, магнію глутамату гідробромід і вітамін B_6, які в комплексі демонструють нейротрофічний, антигіпоксичний, вазотропний, анксіолітичний та помірний протисудомний ефекти. Гамалате B_6 призначають з метою корекції емоційної лабільності, порушення концентрації уваги та пам'яті, низької здатності до адаптації, а також при депресивних, астенічних станах, неврологічній патології (дисциркуляторна енцефалопатія, черепно-мозкові травми, інсульт), хронічних больових синдромах. Застосовують для дорослих внутрішньо по 2 таблетки 2-3 р/добу. Тривалість лікування залежить від стану пацієнта та перебігу захворювання і складає 1-6 міс (згідно з рекомендаціями закріпленого лікаря). В педіатричній практиці можливе застосування препарату в формі перорального розчину.

Підготувала ***Ганна Гаврюшенко***

ТРАЙКОР®
Фенофібрат

ДИВИСЬ У МАЙБУТНЄ

для достовірного зниження прогресування діабетичної ретинопатії [#1,2]

- **Знижує ретинальну експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF)[1-3] і неоваскуляризацію сітківки*[3,4,5]**
- **Зменшує апоптоз пігментного епітелію сітківки, проникність судин*[1,4] і ймовірність розвитку макулярного набряку[2]**

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG)

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7921/01/01, дійсне безстроково. Склад: діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Фібрати. Код АТХ C10A B05. Показання. Трайкор® 145 мг показаний як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності або без нього; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, на додаток до терапії статином, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється. Діабетична ретинопатія: Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією. Протипоказання. Печінкова недостатність (включаючи біліарний цироз печінки та нез'ясовані персистуючі порушення функції печінки). Встановлені захворювання жовчного міхура. Тяжкі хронічні захворювання нирок. Хронічний або гострий панкреатит, крім випадків гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою гіпертригліцеридемією. Встановлена фотоалергія або фототоксичні реакції у період лікування фібратами або кетопрофеном. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад». Також Трайкор® 145 мг не слід застосовувати пацієнтам з алергією на арахіс, арахісову олію або соєвий лецитин, або подібні продукти через ризик виникнення реакцій гіперчутливості. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендується зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово корегувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Циклоспорин – слід ретельно контролювати функцію нирок у пацієнтів, які застосовують таку комбінацію, і у разі тяжких змін лабораторних показників припинити застосування фенофібрату. Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При супутньому застосуванні фенофібрату та глітазонів відзначалися випадки зворотного парадоксального зниження рівня холестерину ЛПВЩ. Тому рекомендується контролювати рівні холестерину ЛПВЩ при застосуванні комбінації цих препаратів та припинити їх застосування, якщо рівень холестерину ЛПВЩ стає занизьким. За пацієнтами, які одночасно застосовують фенофібрат та препарати, що метаболізуються CYP2C19, CYP2A6 та особливо CYP2C9 і мають вузький терапевтичний індекс, слід ретельно наглядати та у разі потреби відкоригувати дозу цих препаратів. Особливості застосування. Перед початком терапії фенофібратом потрібно провести необхідне лікування відповідних станів, які є причиною вторинної гіперхолестеринемії, таких як неконтрольований цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, нефротичний синдром, диспротеїнемія, обструктивна хвороба печінки або алкоголізм. Функція печінки. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівнів трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендується перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділити увагу пацієнтам, у яких зростають рівні трансаміназ, та припинити лікування, якщо рівні АСТ та АЛТ більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. У разі появи симптомів гепатиту (наприклад жовтяниці, свербежу) та підтвердження діагнозу результатами лабораторних аналізів застосування фенофібрату слід припинити. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, повідомлялося про виникнення панкреатиту. Це може бути наслідком недостатньої ефективності лікування пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, прямим впливом препарату або вторинним явищем, опосередкованим каменями у жовчних шляхах або формуванням сладжу з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузною міалгією, міозитом, м'язовими судомами та слабкістю та/або вираженим підвищенням рівня КФК (у 5 разів вище верхньої межі норми). У таких випадках лікування фенофібратом слід припинити. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися, якщо препарат застосовувати разом з іншим фібратом або інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, особливо у разі наявного захворювання м'язів. Якщо рівень креатиніну підвищується більш ніж на 50 % ВМН (верхньої межі норми), лікування фенофібратом слід припинити. Функція нирок. Рекомендується перевіряти рівні креатиніну протягом перших 3 місяців після початку лікування та періодично в подальшому. Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Лікарський засіб містить сахарозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарази-ізомальтази, не слід приймати цей препарат. Застосування у період вагітності або годування груддю. Трайкор® 145 мг у період вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі/ризику. Невідомо, чи фенофібрат та/або його метаболіти проникають у грудне молоко людини. Не можна виключати наявність ризику для грудних дітей, тому фенофібрат не слід застосовувати у період годування груддю. Клінічних даних щодо впливу на фертильність при застосуванні препарату Трайкор® 145 мг немає. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Трайкор® 145 мг не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. Спосіб застосування та дози. Трайкор® 145 мг можна приймати у будь-який час протягом доби незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Дієтотерапію, розпочату до призначення препарату, необхідно продовжити. Під час лікування гіперліпідемії ефективність лікування потрібно контролювати шляхом визначення рівнів ліпідів у сироватці крові. Якщо через кілька місяців (наприклад через 3 місяці) не досягається адекватна відповідь на лікування, слід розглядати додаткові або інші терапевтичні заходи. Дорослим. Рекомендована доза становить 1 таблетку, що містить 145 мг фенофібрату, 1 раз на добу. Якщо пацієнту потрібно застосовувати фенофібрат при двох показаннях (гіперліпідемія та діабетична ретинопатія), слід приймати лише одну таблетку препарату Трайкор® 145 мг на добу. Пацієнтам літнього віку без порушення функції нирок рекомендується звичайна доза для дорослих. Пацієнтам із порушенням функції нирок необхідно зменшити дозу. При хронічних захворюваннях нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) застосування фенофібрату в наявному дозуванні 145 мг не рекомендоване. Трайкор® 145 мг не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки через відсутність даних. Безпека та ефективність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені і відповідні дані відсутні. Тому фенофібрат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років). Побічні реакції. Найчастіше відзначені небажані реакції протягом терапії фенофібратом – це розлади травлення, порушення з боку шлунка або кишечника. Наведені далі небажані явища спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (n=2344) із вказаною частотою: Часто ≥ 1/100: Ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищений рівень гомоцистеїну в крові (середнє підвищення рівня гомоцистеїну в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 мкмоль/л та було оборотним після припинення терапії фенофібратом. Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищеним рівнем гомоцистеїну. Клінічна значущість цього не з'ясована. Категорія відпуску. За рецептом. Виробники. Ірландські Лабораторії Фурньє Лімітед, Ірландія. Рецифарм Фонтен, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 10.09.2021. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна», Київ 01010, вул. Московська, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498.60.80.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Трайкор® 145 мг. 2. Keech AC et al. Lancet. 2007;370:1687-97. 3. Abcouwer S.F. et al. DIABETES, 2013, VOL. 62: 36-38. 4. Simo R. et al. Curr Diab Rep (2015) 15: 24. 5. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, et al. Health Technol Assess 2015;19(51).

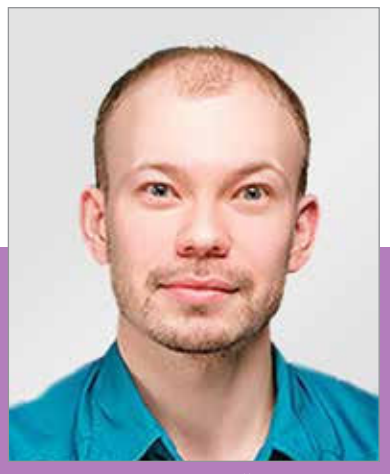
При цукровому діабеті 2 типу та існуючій діабетичній ретинопатії, *експериментальні дані.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Abbott

UKR2221238

Сучасні можливості лікування діабетичної ретинопатії: у фокусі – фенофібрат


В.Г. Печерій

Рік незламного протистояння російській агресії став черговим викликом медичному суспільству, що надає необхідну допомогу воїнам і цивільному населенню, продовжуючи розвиватися й отримувати нові знання, незважаючи на широкомасштабні воєнні дії. У лютому, майже напередодні скорботної річниці з початку немотивованої російської агресії, відбулася науково-практична конференція «Лютневі зустрічі з офтальмології – 2023» під патронатом ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». Тематика конференції охоплювала особливості менеджменту пацієнтів із вибуховими, травматичними ураженнями органів зору та їх наслідками, а також інші причини втрати зору, в тому числі діабетичну ретинопатію (ДР).

Представляємо вашій увазі нашу розмову з лікарем-офтальмологом, ретинологом, лазерним хірургом Вадимом Геннадійовичем Печерієм, автором доповіді «Діабетична ретинопатія: актуальні діагностика та лікування».

Чому ви вирішили присвятити свою доповідь саме ДР?

– ДР являє собою ускладнення цукрового діабету (ЦД), за якого уражаються органи-мішені, в тому числі орган зору. На тлі ЦД погіршується стан усіх структур очного яблука та його додатків, але найбільше страждають мікросудини сітківки, пошкодження яких у термінальній стадії може призводити до повної сліпоти. Наразі реальну кількість хворих на ЦД в Україні встановити неможливо, але, згідно з розрахунковими даними FDA Diabetes Atlas, близько 5,6% населення нашої країни має цю недугу [1]. Відомо, що поширеність ДР у хворих на ЦД становить 35,4%. Третина із цих хворих мають ретинопатію, що загрожує зору. Якщо важко оцінити ситуацію в цифрах, достатньо сказати, що на сьогодні ДР є основною причиною нових випадків сліпоти серед дорослого населення майже в усьому світі, що робить її надзвичайно актуальною проблемою.

Які особливості перебігу ДР? Чи можна сподіватися на зворотний розвиток ДР?

– На жаль, природний перебіг ДР характеризується неухильним прогресуванням із проходженням стадій: від непроліферативної через препроліферативну до проліферативної стадії [2]. Для кожної стадії характерні свої зміни на очному дні. До мікроаневризм та інтраретинальних крововиливів поступово додаються інфаркти шару нервових волокон сітківки (м'які ексудати) та інтраретинальні мікросудинні аномалії (ІРМА). На наступному етапі формуються проліферативні зміни (неоваскуляризація, гліоз), що загрожують вітреальними крововиливами (гемофтальм), тракційним відшаруванням сітківки та неоваскулярною глаукомою, котрі стають безпосередніми причинами повної втрати зору. На будь-якій стадії захворювання можливе виникнення діабетичного макулярного набряку (ДМН), що може значно знижувати гостроту зору [3].

Зважаючи на вищезазначене, найефективнішими способами боротьби із ЦД-індукованою сліпотою вважають постійну компенсацію діабету, ранню діагностику та своєчасне лікування ДР із використанням усіх доступних терапевтичних, лазерних і хірургічних методів.

Чи змінилися способи діагностики ДР на сучасному етапі розвитку медицини?

– Основою діагностики ДР залишається огляд очного дна. На сьогодні існує безліч методів візуалізації. Пряма офтальмоскопія досі залишається одним із найбільш розповсюджених і доступних методів, але дає можливість побачити лише невелику ділянку заднього відрізка ока одночасно. Також за допомогою прямого офтальмоскопу важко роздивитися периферію сітківки. Діагностика за допомогою бінокулярного непрямого офтальмоскопу (БНО) дає об'ємну картину та допомагає швидко оцінити стан більшої ділянки очного дна. Проте БНО є відносно коштовними, тому на практиці ними користуються не так багато офтальмологів, а золотим стандартом діагностики ДР є біомікроофтальмоскопія із щілинною лампою з безконтактними лінзами. Сучасні технології привносять певні практичні доповнення в діагностичний процес: ми можемо використовувати, скажімо так, «непряму смартфоноскопію», тобто застосовувати свій смартфон і лінзи 14-40D для отримання фото/відео сітківки біля ліжка хворого і навіть в умовах блекауту. В арсеналі сучасних офтальмологів також є спеціальні фундус- і ретинальні камери, лазерні скануючі офтальмоскопи, які дозволяють отримувати зображення очного дна й оцінювати наявність і стадію ураження сітківки.

Якісну та кількісну оцінку сітківки при макулярному набряку здійснюють за допомогою оптичної когерентної томографії, яка до того ж дає змогу моніторувати перебіг захворювання та відстежувати результати лікування.

Сучасні підходи до лікування ЦД та корекції уражень інших органів-мішеней ґрунтуються на компенсації вуглеводного обміну. Чи правомірний цей підхід у терапії ДР? Які сучасні стандарти лікування ДР?

– Безперечно, незалежно від форми та стадії ДР лікування та профілактика цієї патології ґрунтуються на нормалізації вуглеводного обміну, рівня артеріального тиску, показників обміну ліпідів.

Згідно зі Стандартами лікування діабету Американської діабетичної асоціації, традиційним лікуванням на проліферативній стадії ДР і в деяких випадках у пацієнтів із тяжкою непроліферативною ДР вважають панретинальну лазерну фотокоагуляцію, здатну уповільнювати прогресування ретинопатії, стабілізувати стан сітківки та сприяти регресуванню видимих діабетичних змін, зменшуючи у 2,5 раза кількість пацієнтів, які протягом життя стикнуться зі слабкозорістю та сліпотою [4]. Золотим стандартом лікування ДМН вважають інтравітреальне введення інгібіторів ангіогенезу: бевацизумабу, ранібізумабу, афліберсепту, бролуцизумабу. В Україні для лікування ДМН зареєстровано афліберсепт.

Чи існує золотий лікування ДР на ранніх стадіях?

– Традиційно хворим на ДР призначають вітаміни групи В, α-ліпоєву кислоту, тваринні депротеїнізовані гемодіалізати, але жоден із цих препаратів не має доведеної ефективності щодо здатності запобігати розвитку та прогресуванню ДР. Єдиним таблетованим препаратом, який довів свою здатність сповільнювати прогресування ДР, є фенофібрат (Трайкор®). Фенофібрат вважають препаратом із двома незалежними механізмами дії. Перший – ліпідзалежний, який реалізується завдяки активації ApoA1, що сприяє зниженню вмісту вільних жирних кислот, зменшенню пошкодження ендотелію та падінню концентрації фосфоліпази А2. Ліпіднезалежний механізм дії фенофібрату ґрунтується на запобіганні апоптозу та наявності нейропротективної, протизапальної, антиангіогенної й антиагрегантної активності, завдяки чому зменшується проникність гематоретинального бар'єра, знижуються гіперекспресія судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і сироваткові концентрації прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1β (ІЛ-1β) та фактор некрозу пухлини. В експериментальних моделях фенофібрат зменшував концентрації ще ширшого спектра цитокінів, які можуть сприяти розвитку ДР: ANGPTL3, ІЛ-1β, ІЛ-6, інтегрин αβV3, Bax, P53, VEGF [5, 6].

Які клінічні дослідження довели ефективність фенофібрату в лікуванні ДР?

– Ефективність фенофібрату в лікуванні ДР доведена не тільки в рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), а й у систематичних оглядах і метааналізах. Якщо розглядати дані РКД, то слід навести результати масштабних випробувань ACCORD Eye та FIELD, які були опубліковано відповідно у 2010 та 2007 рр. [7-9].

У дослідженні ACCORD Eye обстежили велику кількість пацієнтів із ЦД (n=2856), частка з яких потім узяла участь у субдослідженні ACCORD Eye-Lipid (n=1593), згідно з дизайном якого хворим призначали фенофібрат (n=806) або плацебо (n=787). Прогредієнтний перебіг ДР діагностували як прогресування захворювання на ≥3 кроки за шкалою тяжкості ETDRS або розвиток проліферативної ДР, що потребувала застосування лазерної фотокоагуляції чи вітректомії (рис. 1). У дослідженні ACCORD Eye встановлено, що завдяки призначенню фенофібрату відносний ризик прогресування ДР у загальній популяції (n=1593) знижувався на 40% (p=0,006), тоді як у підгрупі пацієнтів із вихідною ДР (n=817) – на 57% (відношення шансів –0,43; 95% довірчий інтервал від –0,27 до –0,70).

Результати ACCORD Eye-Lipid свідчать, що застосування фенофібрату вірогідно зменшує ризик прогресування ДР порівняно з плацебо: 6,5% проти 10,2% відповідно (скореговане відношення шансів 0,60; 95% довірчий інтервал 0,42-0,87; p=0,006).

У дослідженні FIELD аналізували ефективність лазерної терапії у хворих на ЦД (n=9795) з окремим проведенням офтальмологічного субдослідження (n=1012). Протягом періоду спостереження, медіана якого становила 5 років, ДР діагностували у 8% пацієнтів. У цьому РКД ефективність фенофібрату також порівнювали з плацебо, але оцінювали інший кінцевий результат: потребу в лазерній фотокоагуляції з приводу ДР і прогресування ДР. Згідно з результатами офтальмологічного субдослідження FIELD застосування фенофібрату в осіб із наявною ДР сприяє зниженню відносного ризику прогресування цього ускладнення на 73% (p=0,004; рис. 2).

Отримані дані повністю узгоджуються з результатами дослідження ACCORD Eye, в якому фенофібрат запобігав прогресуванню ДР більшою мірою в пацієнтів зі вже наявною ДР.

Фенофібрат ефективний лише на ранніх етапах розвитку ДР?

– Доведено, що фенофібрат зменшує потребу в лазерній коагуляції в пацієнтів із пізніми стадіями ДР: протягом 5-річного періоду спостереження за великою популяцією хворих (n=9795) констатовано зниження потреби в проведенні першої лазерної коагуляції та зменшення загальної кількості сеансів лазерної коагуляції, відповідно, на 31 та 37% в осіб, які отримували фенофібрат [7]. Призначення фенофібрату дає змогу знизити потребу в лазерному лікуванні ДМН, а також інтравітреальних уведеннях інгібіторів ангіогенезу на 22% у хворих на ЦД 2 типу. Встановлено, що додавання фенофібрату до стандартної терапії ДМН добре відображається на центральній товщині макули: комбінація стандартної схеми лікування ДР із додаванням фенофібрату (160 мг/добу) протягом 6 міс сприяє вірогідному зменшенню центральної товщини макули на 31,5%, тоді як застосування тільки стандартного лікування забезпечує потоншення лише на 21,1%.

Призначення фенофібрату хворим на ДР відповідає сучасним міжнародним рекомендаціям?

– Наявність такої впевненої доказової бази та результатів у реальній клінічній практиці дало фенофібрату можливість отримати визнання в усьому світі та зайняти відповідне положення в міжнародних настановах. Фенофібрат уперше з'являється в стандартах лікування ДР у 2012 р., коли Королівська колегія офтальмологів Великої Британії рекомендувала додавати фенофібрат до статинів при лікуванні непроліферативної ретинопатії у хворих на ЦД 2 типу [10]. У 2013 р. Канадська діабетична асоціація радила призначати фенофібрат хворим на ЦД 2 типу як засіб, який довів свою здатність уповільнювати прогресування ДР [11]. Американська діабетична асоціація в Стандартах лікування діабету з року в рік розміщає положення, згідно з яким прогресування ретинопатії в пацієнтів із дисліпідемією може бути сповільнено шляхом додавання фенофібрату, особливо за легкого перебігу непроліферативної форми ДР [12].

Сприятливий вплив фенофібрату обмежений лише органом зору? Чи доцільно застосовувати цей препарат у хворих на ЦД 1 типу?

– Фенофібрат діє як на мікро-, так і на макросудинному рівні, захищаючи нижні кінцівки від нетравматичної ампутації, нирки – від діабетичної нефропатії та хронічної хвороби нирок, серцево-судинну систему – від різноманітних судинних катастроф. Нині триває активне дослідження здатності фенофібрату запобігати виникненню мікросудинних ускладнень й уповільнювати прогресування ДР у хворих на ЦД 1 типу.

Як можна резюмувати сучасні погляди щодо лікування ДР залежно від стадії патологічного процесу?

– Лазерна терапія визнана золотим стандартом лікування пізніх стадій ДР, вона уповільнює прогресування ДР і зменшує кількість пацієнтів, що сліпнуть. Інтравітреальне введення інгібіторів ангіогенезу являє собою золотий стандарт лікування ДМН; нині досліджується ефективність інгібіторів ангіогенезу в лікуванні ДР і неоваскулярної глаукоми. Призначення фенофібрату із метою лікування ДР, особливо на ранніх стадіях, сприяє уповільненню прогресування ДР, зменшенню потреби в лазерній коагуляції та інтравітреальних ін'єкціях, підвищує ефективність інших видів лікування. Комбіноване застосування всіх перелічених методів можна вважати найбільш дієвим та ефективним способом сучасної терапії ДР.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Тетяна Можина***

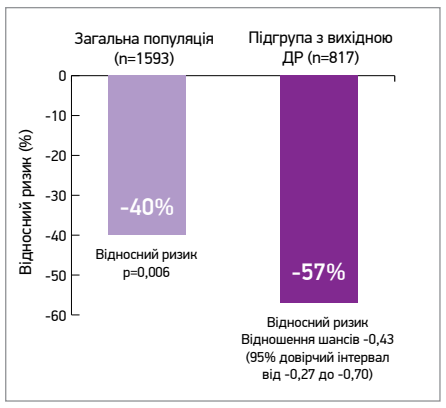


Рис. 1. Ключові результати дослідження ACCORD Eye: прогресування ДР залежно від вихідної наявності ретинопатії

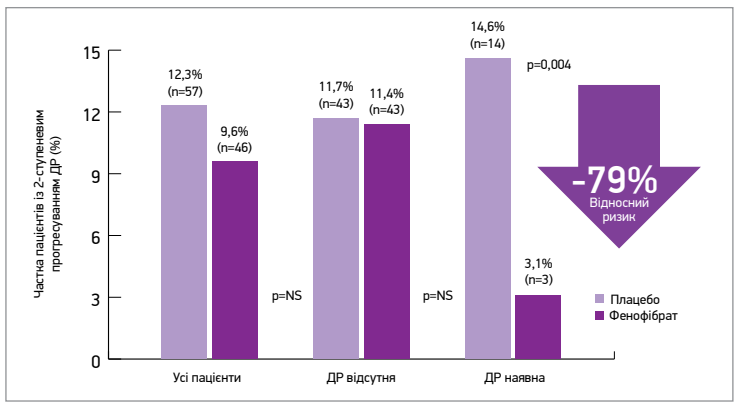


Рис. 2. Ключові результати офтальмологічного субдослідження FIELD: відносний ризик 2-ступеневого прогресування ДР у разі застосування фенофібрату порівняно з плацебо

Бактеріальний кон'юнктивіт: як обрати переможну тактику лікування

Кон'юнктивіт є досить поширеною патологією в практиці офтальмологів амбулаторної ланки та сімейних лікарів. Захворювання характеризується почервонінням і набряком слизової оболонки, набряком та свербінням повік, виділенням із кон'юнктиви. За даними літератури, в США ≈6 млн осіб щороку мають справу із цією проблемою (Chen F.V. et al., 2018). Часто кон'юнктивіт минає самостійно, однак може мати хронічний рецидивуючий перебіг. Іноді кон'юнктивіт прогресує, спричиняючи тяжкі ускладнення, в т. ч. втрату зору. Насамперед це стосується бактеріального кон'юнктивіту (БК), що обумовлює необхідність його своєчасної діагностики й адекватного лікування.

Кон'юнктивіт серед інших офтальмологічних захворювань є найчастішою причиною звернень по первинну медичну допомогу. Захворювання може виникати в результаті вірусної або бактеріальної інфекції, алергії, впливу хімічних речовин тощо [1]. Незважаючи на те що вірусний та алергічний кон'юнктивіт розвиваються значно частіше за БК, останній зазвичай має тяжчий перебіг і може бути причиною розвитку таких серйозних ускладнень, як кератит, перфорація рогівки [2, 3].

Найпоширеніші збудники БК – *Staphylococcus aureus*, у т. ч. його метицилінрезистентні штами (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*. Особи, які носять контактні лінзи, є сприйнятливішими до грамнегативних мікроорганізмів [4]. Останнім часом спостерігається поступове збільшення частоти кон'юнктивітів, зумовлених метицилінрезистентним золотистим стафілококом (MRSA) [2, 3].

Клінічна картина

Важливо розрізняти БК від його інших форм, оскільки це може зменшити поширеність випадків недоцільного емпіричного застосування антибіотиків. Пацієнти із БК найчастіше скаржаться на почервоніння, сльозотечу, виділення з одного чи обох очей. Також можуть спостерігатися біль, свербіння, зниження гостроти зору, світлобоязнь. Утім, зазначені симптоми не є специфічними та часто з'являються при кон'юнктивітах іншої етіології.

Традиційно вважають, що гнійні чи слизово-гнійні виділення асоціюються з діагнозом БК, тоді як водянисті є характернішими для вірусного або алергічного кон'юнктивіту [2]. Втім, деякі дослідження свідчать про низьку діагностичну цінність зазначених ознак. З великою імовірністю про бактеріальну природу кон'юнктивіту можна говорити за наявності таких ознак: злипання повік, відсутність свербежу / печіння та відсутність випадків кон'юнктивіту в анамнезі [2, 4].

Лікування БК

Прогноз неускладненого БК зазвичай сприятливий навіть за відсутності антибіотикотерапії, а тривалість захворювання складає ≈1 тиж [5], проте не слід забувати про такі серйозні ускладнення БК, як кератит, виразка та перфорація рогівки і навіть сліпота. Саме тому активне лікування в таких випадках вважається виправданішим за очікувальну тактику. За результатами низки досліджень з'ясовано, що лікування БК місцевими антибіотиками демонструє зменшення тяжкості симптомів, скорочення їхньої тривалості, зниження ризику передачі інфекції та прискорене повернення до навчання чи роботи, зменшення ризику небезпечних ускладнень [2, 3, 6, 7]. Антибіотикотерапію обов'язково слід призначати пацієнтам з ослабленим імунітетом, користувачам контактних лінз, у разі підозри на гонококову чи хламідійну інфекцію [2]. Саме в цих категорій хворих ризик ускладнень є найвищим.

Розрізняють дві основні стратегії вибору антибіотикотерапії – емпірична або заснована на результатах бактеріологічного дослідження (виявлення патогенних мікроорганізмів і визначення їхньої чутливості до антибіотиків). Оскільки тривалість такого дослідження складає у кращому випадку 2-3 доби, його застосовують переважно в тяжких клінічних випадках або за неефективності призначеної раніше емпіричної терапії. Зазвичай лікування БК розпочинають з емпіричної терапії, допускаючи при цьому чимало помилок. Сьогодні для лікування очних інфекцій лікарі використовують такі групи антибіотиків, як β-лактами, аміноглікозиди, фторхінолони, сульфаніламіди та тетрацикліни. Лікування часто розпочинають з більш застарілих, «перевірених» препаратів, призначаючи у випадку їхньої неефективності потужніші антибактеріальні засоби. Однак у зв'язку з істотним зменшенням чутливості потенційних збудників БК до більшості антибіотиків така стратегія не є оптимальною, оскільки сприяє подальшому зростанню резистентності мікроорганізмів, підвищує вартість лікування, збільшує його тривалість та сприяє розвитку ускладнень БК [8-10]. У нещодавніх роботах повідомлялося про швидке зростання показників резистентності до метициліну в ізолятах *Staphylococcus aureus* і коагулазонегативного стафілокока. Місцевий еритроміцин, який тривалий час був препаратом вибору в лікуванні БК, наразі втратив свої позиції [11, 12].

Доцільніше призначити препарат, який покриватиме весь спектр потенційних збудників із низькою імовірністю резистентності. Також він має характеризуватися високою проникною здатністю до тканин ока, низькою кератотоксичністю, не містити консервантів. Бажано, щоб антибіотик не мав вікових обмежень щодо застосування, а також щоб його можна було призначати коротким курсом. Отже, для вибору оптимального препарату насамперед необхідно проаналізувати сучасні дані щодо антибіотикорезистентності потенційних збудників БК.

Чутливість збудників кон'юнктивіту до антибіотиків

Відповідь на це запитання надають результати дослідження ARMOR (Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms), що є одним із найактуальніших і наймасштабніших стосовно оцінки динаміки антибіотикорезистентності збудників очних інфекцій. У цьому випробуванні взяли участь пацієнти із БК, кератитом та ендофтальмітом. Показники резистентності оцінювали протягом 5 років (по 2019 р.), отримані зіставляли з результатами схожих досліджень.

Серед ізолятів мікроорганізмів, одержаних при посівах кон'юнктивальних мазків, 81,1% виявилися грампозитивними. Серед них коагулазонегативний стафілокок (*Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus* і *Staphylococcus hominis*) був основним виділеним видом, наступним виявився *Staphylococcus aureus*, за якими слідував *S. aureus* (33%). Серед грамнегативних бактерій основними видами були *Pseudomonas spp.* (26%) і *Escherichia coli* (14%).

У середньому 66,5% ізолятів *Staphylococcus aureus* виявилися чутливими до фторхінолонів. Загалом 40,3% ізолятів *Staphylococcus aureus* продемонстрували чутливість до макролідів, 65,1% ізолятів *Staphylococcus aureus* були чутливими до оксациліну, MSSA продемонстрували високий ступінь чутливості до фторхінолонів – 88,6%, тетрацикліну – 97,1%, аміноглікозидів – 96,7%, інші – 91,9-100%, триметоприму – 96,3%, ванкоміцину – 100. Дані щодо ізолятів MRSA показали високу чутливість до хлорамфеніколу – 90,4%, тетрацикліну – 85,0%, триметоприму – 94,5% і ванкоміцину – 100%.

Для ізолятів коагулазонегативного стафілокока сукупні дані свідчать про помірну чутливість до фторхінолонів – 65,8%, макролітів – 38,6%, метициліну/оксациліну – 50,7%. Чутливість до фторхінолонів була найвищою для збудників кон'юнктивіту (70,8%) та більшою для ізолятів кератиту (63,9%) й ендофтальміту (47,8%).

Дані ARMOR щодо ізолятів *Streptococcus pneumoniae* свідчать про високий ступінь чутливості до фторхінолонів – 99,8%, хлорамфеніколу – 96,9%, а також помірний для макролідів – 63,7%, пеніциліну – 67,8%. Для макролідів і пеніциліну було відзначено нижчий відсоток чутливості порівняно з тими, які мають винятково дані до 2009 р.

Ізоляти *Pseudomonas aeruginosa* продемонстрували високу чутливість до фторхінолонів – 92,8%, аміноглікозидів – 97,1%.

Опубліковані дані щодо ізолятів *Haemophilus influenzae* показали рівномірно високу чутливість (близько 100%) до фторхінолонів, макролідів і хлорамфеніколу.

Слід зазначити, що результати дослідження ARMOR продемонстрували зниження резистентності ізолятів *Staphylococcus aureus* до фторхінолонів (зменшення до 2,24% на рік) та макролідів (зменшення до 1,4% на рік) у період із 2009 (38,5%) по 2018 (30,0%) рік.

Автори випробування ARMOR дійшли висновку щодо високого рівня резистентності ізолятів грампозитивних збудників очних інфекцій до макролідів, аміноглікозидів і пеніциліну, а також стосовно відновлення їхньої чутливості до фторхінолонів.

Отже, фторхінолони загалом продемонстрували досить високу активність щодо більшості збудників очних інфекцій. Утім, існують певні розбіжності стосовно чутливості мікроорганізмів до різних представників цього класу.

Перспективи левофлоксацину

Мало хто знає, що фторхінолони не є антибіотиками в класичному розумінні цього терміна (антибіотики – це речовини, які одні мікроорганізми виробляють для знищення інших). З огляду на те що фторхінолони не мають аналогів у природному середовищі, вони виявляють високу активність щодо полірезистентних штамів мікроорганізмів.

Механізм їхньої дії полягає в інгібуванні ДНК-гірази, що спричиняє блокування реплікації ДНК і синтез власних білків мікроорганізмами, а це забезпечує швидкий бактерицидний ефект. Резистентність до фторхінолонів з'являється дуже рідко – лише внаслідок хромосомних мутацій мікроорганізмів. Також не спостерігається ензиматичної інактивації цих препаратів бактеріями та резистентності, зумовленої плазмідами.

Для фторхінолонів не є характерними перехресні реакції з іншими класами антибактеріальних засобів. Представники фторхінолонів III покоління (лефлоксацин) блокують ще одну мішень в оболонці бактерій – топоізомеразу IV типу. Доведено, що цей фермент блокується переважно в грампозитивних бактерій, тоді як ДНК-гіраза – здебільшого в грамнегативних мікроорганізмів. Описані властивості новітніх фторхінолонів забезпечують високу антимікробну ефективність цього класу препаратів і гарантують її збереження в майбутньому [13].

Сьогодні місцеві препарати левофлоксацину є одними з найчастіше використовуваних у лікуванні очних інфекцій. Це підтверджують результати роботи Y. Zhenwei та співавт., які проаналізували рецепти, виписані амбулаторним пацієнтам офтальмологічних відділень у період із 2013 по 2019 рік. Левофлоксацин виявився найзатребуванішим засобом для лікування очних інфекцій, а частота його призначень продовжувала зростати серед усіх вікових груп (67,1% з усіх призначень на 2019 р.) [14].

Клінічні переваги левофлоксацину

Левофлоксацину властивий ширший спектр антибактеріальної активності щодо грампозитивних мікроорганізмів, ніж ципрофлоксацину чи офлоксацину [15]. Це має особливо важливе значення в офтальмології, оскільки більшість інфекційних уражень органа зору спричиняють саме грампозитивні коки [16].

Важливою властивістю будь-яких антибактеріальних засобів є здатність накопичуватися в органах-мішенях. Левофлоксацин має щонайменше в 10 разів вищу розчинність у воді за нейтрального pH, ніж офлоксацин, і в 400 разів вищу, ніж ципрофлоксацин, що вважається однією з основних причин кращого проникнення у водянисту вологу порівняно із ципрофлоксацином, офлоксацином і норфлоксацином (у 3, 1,3 і 9 разів відповідно) [17-20]. Дослідження M.B. Raizman і співавт, проведене за участю 30 здорових добровольців, встановило, що середня концентрація левофлоксацину в слізній рідині утримується на рівні >2 пг/мл через 24 год після інстиляції у 83,3% випадків. Було також підраховано, що концентрація левофлоксацину через 4 год після закапування приблизно втричі перевищує аналогічний показник для фторхінолонів I покоління. Автори вказують, що чотириразове застосування крапель левофлоксацину на добу забезпечує достатню бактерицидну концентрацію для більшості офтальмопатогенів [21].

Для успішного лікування очних інфекцій важливе значення має частота використання антибактеріальних крапель. Відповідно до рекомендації щодо топічного використання фторхінолонів в офтальмології, в перші 2 дні лікування ці препарати слід застосовувати 8 р/добу, втім, досить часто пацієнти не дотримуються такого режиму. Тривала дія левофлоксацину та його постантибіотичний ефект здатні забезпечити клінічний результат навіть за недостатньої прихильності до лікування (пропуск кількох інстиляцій) [22].

Це підтверджують результати дослідження J. Szaflik і співавт., де порівняли клінічну й мікробіологічну ефективність застосування левофлоксацину 0,5% очних крапель 3 р/день (протягом 5 днів) порівняно з класичним дозуванням (кожні 2 год у 1-й та 2-й дні, а потім кожні 4 год із 3-го по 5-й день) у пацієнтів із БК. Між групами не виявлено було виявлено достовірної різниці щодо частоти досягнення клінічного результату. Рівень ерадикації мікроорганізмів також статистично не відрізнявся між групами (92,7% проти 95,6% відповідно; p=0,67) [23].

У дослідженні D.G. Hwang і співавт. було показано, що застосування очних крапель левофлоксацину достовірно частіше веде до ерадикації патогену, ніж інстиляції плацебо, в усіх вікових групах. Наприклад, серед дітей віком 2-11 років повної ерадикації досягли 88% учасників, які використовували топічний левофлоксацин, та лише 24% пацієнтів групи плацебо. Серед дорослих аналогічні показники становили 90% та 65% відповідно. При останньому візиті до лікаря частота ерадикації *S. pneumoniae* та *H. influenzae* в групі левофлоксацину була значно вищою (84% та 92% відповідно), ніж у групі плацебо (47% та 52% відповідно). Детальний аналіз окремих симптомів встановив, що інстиляції левофлоксацину супроводжувалися швидшою ліквідацією кон'юнктивальних виділень, ін'єкції кон'юнктиви, відчуття печіння, свербежу, світлобоязні. Порівнявши отримані дані з результатами подібних досліджень, автори дійшли висновку, що 5-денний курс лікування БК левофлоксацином є ефективнішим, ніж 7-денний курс терапії старішими фторхінолонами, зокрема ципрофлоксацином [24].

У дослідженні S.J. Lichtenstein і співавт. порівнювали ефективність і безпеку очних крапель 0,5% левофлоксацину, 0,3% офлоксацину та плацебо в лікуванні БК у педіатричній популяції. Після 5 днів застосування краплі на основі левофлоксацину продемонстрували вищий рівень ерадикації патогенів, ніж офлоксацин або плацебо, у віковій групі 2-11 років – 87, 62% та 24% відповідно. Як і очікувалося, найчастішими виділеними патогенами були *H. influenzae* та *S. pneumoniae*. Для обох мікроорганізмів рівень ерадикації за допомогою левофлоксацину був вищим, ніж на тлі офлоксацину або плацебо. Зокрема, для *S. pneumoniae* цей показник становив 78% у групі левофлоксацину і лише 47% у групі офлоксацину. Клінічного одужання досягли 99% пацієнтів групи левофлоксацину, 94% пацієнтів групи офлоксацину та 85% дітей, які приймали плацебо [25].

Терапія БК левофлоксацином демонструє відмінний результат порівняно із застосуванням інших препаратів того ж класу. Зокрема, дослідження T.G. Kamenskikh і співавт. показало, що терміни зникнення або значного зменшення виділень із кон'юнктивальної порожнини в пацієнтів основної групи, які отримували 0,5% левофлоксацин у вигляді монотерапії, склали 3,2±0,5 дня, зникнення набряклості – 4,2±0,6 дня, зникнення гіперемії – 5,1±0,9 дня. В учасників контрольної групи, які застосовували 0,3% ципрофлоксацин, зазначені терміни були достовірно довшими та склали 6,2±0,7; 7,0±0,5; 9,3±0,8 дня відповідно. Важливо також відмітити, що в групі левофлоксацину не спостерігалося жодного випадку токсичної епітеліопатії на відміну від групи ципрофлоксацину. У пацієнтів, які застосовували краплі левофлоксацину, запальний процес купірувався значно швидше: в середньому протягом 6,1 доби проти 9,5 діб у групі ципрофлоксацину. Автори зробили висновок, що левофлоксацин є препаратом вибору для лікування та профілактики інфекції в офтальмології, оскільки має широкий спектр дії та гарну переносимість, сприяє швидкій ліквідації запального процесу, запобігає поширенню запалення на друге око та його хронізації [26].

Чому саме Офтаквікс®?

З-поміж усіх топічних препаратів левофлоксацину, представлених на українському ринку, на особливу увагу заслуговує препарат Офтаквікс® – оригінальна розробка японської фармацевтичної компанії Santen. Він характеризується хорошим профілем безпеки, незважаючи на те, що топічні фторхінолони вважаються токсичнішими для епітелію рогівки порівняно з іншими антибіотиками. В дослідженні Han і співавт. (2013) левофлоксацин не чинив негативного впливу на загоєння епітеліальної рани після хірургії катаракти. Bezwada та співавт. (2008) показали, що левофлоксацин є найменш цитотоксичним для кератоцитів й епітеліальних клітин рогівки людини порівняно з іншими фторхінолонами, включно з гатифлоксацином, моксифлоксацином, ципрофлоксацином, офлоксацином. За даними Hwang і співавт. (2003), частота небажаних явищ була зіставною в групах левофлоксацину та плацебо.

Для досягнення терапевтичних цілей достатньо 5-денного курсу застосування препарату Офтаквікс®, що досить зручно для хворих і зменшує ймовірність завчасного завершення лікування. Водночас більшість представників класу фторхінолонів потребують 7-10-денних курсів застосування, що досить часто стає причиною самостійного дострокового припинення лікування та є фактором ризику розвитку резистентності збудників. Краплі Офтаквікс® дозволено використовувати дітям віком від 1 року. Препарат не містить консервантів, не накопичується на поверхні кон'юнктиви та не змінює її еластичності.

З метою лікування БК Офтаквікс® призначають по 1-2 краплі в уражене око кожні 2 год до 8 р/добу, одразу після пробудження впродовж перших 2 днів, згодом – 4 р/добу із 3-го по 5-й день. У разі паралельного застосування інших місцевих офтальмологічних лікарських засобів інтервал між закапуваннями має становити щонайменше 15 хв.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

Santen

ОФТАКВІКС®

ЛЕВОФЛОКСАЦИН 5 мг / КРАПЛІ ОЧНІ

НАДІЙНИЙ ПОМІЧНИК У БОРОТЬБІ З БАКТЕРІАЛЬНИМИ КОН`ЮНКТИВІТАМИ

ШИРОКИЙ СПЕКТР ДІЇ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ГРАМ - И ГРАМ + МІКРОФЛОРИ[1]

ВИСОКА ПРОНИКАЮЧА ЗДАТНІСТЬ В ТКАНИНИ ОКА[2,3]

НИЗЬКА КЕРАТОТОКСИЧНІСТЬ[4]

ДОРОСЛИМ І ДІТЯМ ВІКОМ ВІД 1 РОКУ[1]

РЕКОМЕНДОВАНИЙ КУРС ЛІКУВАННЯ - 5 ДНІВ[1,4]

Склад: діюча речовина: левофлоксацин; 1 мл крапель очних містить 5 мг левофлоксацину у вигляді левофлоксацину напівгідрату; допоміжні речовини: бензалконію хлорид, натрію хлорид, кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Краплі очні. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий, від світло-жовтого до світло-зеленувато-жовтого кольору розчин, практично вільний від видимих механічних часток. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протимікробні засоби. Фторхінолони. Левофлоксацин. Код АТХ S01A E05. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Левофлоксацин є L-ізомером рацемічної лікарської речовини офлоксацину. Антибактеріальну дію має переважно L-ізомер офлоксацину. **Механізм дії.** Левофлоксацин - це антибактеріальний засіб групи фторхінолонів, який пригнічує активність бактеріальних топоізомераз II типу - ДНК-гірази та топоізомерази IV. Дія левофлоксацину в грамнегативних бактеріях спрямована переважно на ДНК-гіразу, а в грампозитивних бактеріях – на топоізомеразу IV. **Показання.** Місцеве лікування у пацієнтів віком від 1 року зовнішніх бактеріальних очних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до левофлоксацину. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини левофлоксацину, підвищена чутливість до інших хінолонів або до будь-якого з компонентів препарату, наприклад бензалконію хлориду. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не проводилися спеціальні дослідження щодо взаємодії цього препарату з іншими ліками. Оскільки максимальні концентрації левофлоксацину в плазмі крові після закапування в очі щонайменше у 1000 разів менші за ті, що спостерігалися після стандартних пероральних доз, то взаємодії, зазначені для системного застосування, навряд чи будуть клінічно значущими при застосуванні крапель очних Офтаквікс®. Пацієнти дитячого віку. Дослідження щодо взаємодії лікарських препаратів не проводилися. **Особливості застосування.** Вагітність. Немає достатніх даних про застосування левофлоксацину вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не свідчать про прямий або непрямий шкідливий вплив на репродуктивну функцію. Потенційний ризик для людини невідомий. Краплі очні Офтаквікс® 5 мг/мл слід призначати в період вагітності, тільки якщо очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. Годування грудю. Левофлоксацин проникає у грудне молоко. Однак не передбачається ніякого впливу на дитину, що знаходиться на грудному годуванні, при застосуванні терапевтичних доз препарату Офтаквікс®. Краплі очні Офтаквікс® слід застосовувати в період годування груддю, тільки якщо очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для немовляти. Фертильність. Левофлоксацин не спричиняв зниження фертильності у щурів при експозиціях, що значно перевищують максимальну експозицію у людини після офтальмологічного застосування. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Офтаквікс® чинить незначний вплив на здатність керувати транспортним засобом і використовувати різні механізми. Якщо спостерігається будь-який тимчасовий вплив на зір, пацієнту необхідно зачекати, доки зір проясниться, перед тим як керувати автомобілем або використовувати механізми. **Спосіб застосування та дози.** По 1-2 краплі в уражене(-ні) око (очі) кожні 2 години до 8 разів на добу, відразу після пробудження впродовж перших 2 днів, потім - 4 рази на добу з 3-го по 5-й день. При паралельному застосуванні різних місцевих очних лікарських засобів інтервал між закапуваннями має становити щонайменше 15 хвилин. Для запобігання забрудненню кінчика піпетки та розчину, кінчик піпетки не повинен контактувати з повіками та ділянками навколо ока. Тривалість лікування залежить від тяжкості розладу, а також від клінічного та бактеріологічного перебігу хвороби. Зазвичай термін лікування становить 5 днів. Безпека й ефективність лікування виразки рогівки та офтальмії новонароджених не встановлені. Оскільки дані з безпеки та ефективності відсутні, Офтаквікс® не рекомендують застосовувати пацієнтам віком до 1 року. Застосування пацієнтам літнього віку. Немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів літнього віку. **Спосіб застосування.** Офтальмологічне застосування. Діти. Дози препарату, які застосовують дорослим і дітям віком від 1 року, подібні. Безпека та ефективність застосування препарату Офтаквікс® дітям віком від 1 року встановлені. Безпека та ефективність застосування препарату Офтаквікс® дітям віком до 1 року на сьогодні не встановлені. Немає відповідних даних. **Передозування.** Загальна кількість левофлоксацину у флаконі очних крапель занадто мала, щоб спричинити токсичні ефекти після випадкового перорального застосування. Якщо необхідно, пацієнта слід клінічно обстежити та вжити підтримуючих заходів. Після місцевого передозування препарату очі необхідно промити чистою водою кімнатної температури. **Пацієнти дитячого віку.** Вжиття заходів у разі передозування подібне для дорослих і дітей віком від 1 року. **Побічні реакції.** Приблизно у 10 % пацієнтів можна очікувати побічні реакції. Ці реакції зазвичай слабкі або помірні, є тимчасовими, в основному обмежуються ділянкою ока. Оскільки препарат у формі флакона містить бензалконію хлорид, активна речовина цього консерванту може спричинити контактну екзему та/або подразнення. Додаткові побічні реакції, які спостерігаються при системному застосуванні діючої речовини (левофлоксацину) та можуть потенційно виникати під час застосування препарату Офтаквікс®. У пацієнтів, які застосовували системні фторхінолони, повідомлялося про розриви сухожиль плеча, кисті руки, ахіллового та інших сухожиль, які потребували хірургічного втручання або призводили до тривалої втрати працездатності. Постмаркетингові дослідження та досвід застосування системних хінолонів показували, що можливе збільшення ризику розривів у пацієнтів, які застосовували кортикостероїди, особливо у пацієнтів літнього віку, та сухожиль під великим навантаженням, включаючи ахіллове сухожилля. **Пацієнти дитячого віку.** Очікується, що частота, тип і тяжкість побічних реакцій у дітей подібні до таких у дорослих. Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського препарату є важливим. Це дає змогу постійно контролювати співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Лікарів просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції. **Термін придатності.** 3 роки для форми у флаконі та 2 роки для форми у вигляді тюбик-крапельниці. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 5 мл у флаконі з крапельницею. По 1 флакону в картонній коробці та по 0,3 мл у формі тюбик-крапельниці, по 10 крапельниць в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сантен АТ/ Santen Oy.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Келлопортінкату 1, Тампере, 33100, Фінляндія/Kelloportinkatu 1, Tampere, 33100, Finland. Реєстраційне посвідчення: UA/3755/01/01 Наказ МОЗ №1053 від 20.06.2022, UA/11401/01/01 Наказ МОЗ №231 від 04.02.2022 .

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Офтаквікс. 2. Kaji Y., Oshika T. J of the Eye. 2007; 24 (9): 1229–1232. 3. Puustjärvi T. et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006 Dec; 244 (12): 1633–7. 4. Kim SY et al. Comparison of antibiotic effect and corneal epithelial toxicity of levofloxacin and moxifloxacin in vitro. Cornea. 2007 Jul;26(6):720-5.

Цей матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить виключно наукову та медичну довідкову інформацію, та призначений для персонального використання працівниками охорони здоров'я та розповсюдження у вигляді друку в спеціалізованих медичних виданнях. Повідомити про небажане явище, що виникло в період лікування чи поскаржитись на якість лікарського засобу Ви можете за адресою чи телефоном Представництва чи на e-mail: pv.ua@biomapas. Представництво «Сантен ОЙ» в Україні: м.Київ, вул. М. Пимоненко,13, корпус 7-В, офіс 12. Тел.: +38 044 200 68 85. E-mail: ua.santen@santen.com. Інформація наведена в скороченому вигляді. Перед застосуванням препарату, будь-ласка ознайомтесь з повним текстом Інструкції для медичного застосування лікарських засобів. Матеріал дійсний до 01.04.2024.

OQ-UA-230001

Передній увеїт як прояв автоімунного захворювання

Проблема запальних захворювань очей, у тому числі увеїтів, залишається досить складною, оскільки через них у великої кількості пацієнтів відзначаються сліпота й інші ускладнення, що призводять до інвалідності. Над розв'язанням цієї проблеми продовжують працювати як науковці, так і лікарі-практики. На початку лютого відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Лютневі зустрічі з офтальмології – 2023», на якій виступила лікарка відділення запальних захворювань ока та мікрохірургічного лікування їхніх наслідків ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (м. Одеса), кандидат медичних наук Олександра Едуардівна Дорохова з доповіддю «Передні увеїти: актуальне сьогодення».

Як і будь-яке запалення в організмі, увеїти за етіологічним чинником поділяють на інфекційні (віруси, бактерії, простіші тощо) та неінфекційні, або автоімунні (ідіопатичні, асоційовані із системною патологією, симпатична офтальмія), при цьому захворюваність на останні значно превалює. У розвинених країнах (в Європі, США) загальна кількість неінфекційних увеїтів становить 90-95%; у менш розвинених країнах (Індія, країни Африки) – 80-85%. За типом запалення увеїти поділяють на гранульоматозний і негранульоматозний. Характерним є те, що визначення типу запалення допомагає зрозуміти етіологію цього захворювання. За локалізацією увеїти поділяють на передній, середній, задній і панувеїт.

Призначаючи лікування, увеїт не слід розглядати як суто запалення ока. Важливо звертати увагу на такі критерії, як вік і стать пацієнта, расова належність, наявність чинників ризику, перебіг та ін. Більшість хворих на увеїти – дорослі. Педіатричні увеїти становлять 2-20%. Частота захворювання в пацієнтів віком понад 60 років – до 14%.

Найпоширенішими увеїтами є передні. Вони становлять до ¾ серед усіх внутрішньоочних запальних захворювань. При цьому приблизно в 50% пацієнтів із переднім увеїтом виявляють позитивний антиген гістосумісності HLA-B27. HLA-B27-асоційовані увеїти можуть являти собою як самостійне, так і пов'язане з групою спондилоартропатій захворювання. Поширеність переднього увеїту серед пацієнтів зі спондилоартропатіями дорівнює приблизно 20-60%. Більш схильними до переднього увеїту є чоловіки. Увеїт може виступати першою ознакою хвороби та за багато років передувати проявам спондилоартриту (болі в спині, артрит тощо).

Серонегативні спондилоартропатії – це група взаємопов'язаних, клінічно схожих хронічних запальних ревматичних захворювань, яка включає ідіопатичний анкілозивний спондилоартрит (найтиповіша форма), реактивний артрит, псоріатичний і ентеропатичний артрити, пов'язані із запальними ураженнями кишечнику, а також недиференційовані спондилоартропатії.

Важливо пам'ятати типові ознаки, притаманні всім хворобам, що становлять цю групу й відрізняють серонегативні спондилоартропатії від ревматоїдного артриту. До них належать відсутність ревматоїдного фактора (РФ), підшкірних вузликів, асиметричний артрит, рентгенологічні ознаки сакроілеїту та/чи анкілозивного спондилоартриту, наявність клінічних перехрестів, тенденція до накопичення цих захворювань у родинах, асоціація з антигеном гістосумісності HLA-B27.

HLA-B27-асоційовані увеїти можуть бути як ізольованими, так і асоційованими із системними захворюваннями. За Міжнародною класифікацією ревматичних хвороб, передній увеїт, асоційований з антигеном HLA-B27, входить до групи серонегативних спондилоартропатій. Цей тип увеїтів має характерний клінічний перебіг. Він розвивається в молодому віці, частіше в чоловіків, має рецидивний перебіг. Спостерігається утворення фібринозного ексудату у вигляді плівок або передзіничних мембран. Також характерним є швидке формування широких, стійких задніх синехій по зіничному краю. Відзначається наявність псевдогіпопіону. Тип запалення негранульоматозний, сальні преципітати відсутні. За своєчасного правильного лікування всі ці симптоми можуть зникнути. Протягом тривалого часу HLA-B27-асоційований увеїт може бути єдиною клінічною ознакою системного захворювання.

Незважаючи на передню локалізацію, доволі часто (особливо за хронічного перебігу) можуть розвиватися ускладнення з боку заднього відділу ока, як-от макулярний набряк, набряк зорового нерва. Ось чому в таких пацієнтів важливо не тільки оглядати передній відділ ока, а й обов'язково проводити офтальмоскопію.

Найчастішим варіантом серонегативної спондилоартропатії є анкілозивний спондилоартрит (хвороба Бехтерєва). Для неї притаманними є осьове ураження хребта й ураження стегнових суглобів. Пацієнти, яким своєчасно не було встановлено діагнозу, мають характерну ходу. Багато пацієнтів перед тим, як опинитися в кабінеті ревматолога, лікуються в ортопедів, мануальних терапевтів та інших фахівців. Офтальмологи також не вчасно зв'язують очну патологію з основною хворобою. Увеїти, які розвиваються при анкілозивному спондилоартриті, мають типову клініку.

Іншими представниками групи серонегативних спондилоартропатій є реактивні артрити. В їхній основі також лежить автоімунний процес, але йому передує певний інфекційний тригер. Найчастіше це хламідіоз, єрсиніоз і сальмонельоз.

Тяжким захворюванням, що також належить до групи серонегативних спондилоартропатій, є псоріаз. Він уражає не тільки шкіру, а й суглоби, внутрішні органи й органи зору (увеїти). Перші наукові статті щодо зв'язку псоріазу та переднього увеїту на PubMed датовані 1976 і 1979 роками. Відтоді на ресурсі було опубліковано ще 4 роботи й 1 метааналіз щодо виявлення та лікування псоріатичного переднього увеїту. На відміну від класичного HLA-B27-асоційованого увеїту псоріатичний увеїт є білатеральним і має тенденцію до хронічного перебігу. Існують певні чинники, які пов'язані з наявністю та/або тяжкістю увеїту у хворих на псоріаз: присутність антигена HLA-B27, пустульозна чи артропатична форми псоріазу, осьова артропатія, чоловіча стать тощо.

Рівень TNF – прозапального цитокіна, який відіграє центральну роль в індукції та підтримці запалення при автоімунних реакціях, - значно вище у волозі передньої камери пацієнтів із переднім псоріатичним увеїтом (Ooi K.G. et al., 2006; El-Asrar A.M. et al., 2011).

Ще одним захворюванням цієї групи є неспецифічний виразковий коліт, або хвороба Крона. При ній також може розвиватися увеїт із перебігом, характерним для HLA-B27-асоційованих увеїтів.

За підозри на серонегативну спондилоартропатію важливо здійснити ретельний збір анамнезу. Особливу увагу треба приділити виявленню скарг на біль у спині, суглобах і зв'язках, проблеми з боку сечостатевої системи, шлунково-кишкового тракту та шкіри (висипки, лущення).

Найхарактернішою клінічною особливістю серонегативної спондилоартропатії є біль у спині запального характеру. В основі цього болю лежить запальний процес в ілеосакральних з'єднаннях, місцях прикріплення зв'язкового апарату до тіл хребців (ентезити), тілах хребців (спондиліт), міжхребцевих дисках (спондилодисцит), дуговідросткових суглобах. Зазвичай біль у спині з'являється до 40 років і має поступовий початок. Зменшується після фізичних вправ, але не в спокої. Біль не минає в нічний час і підсилюється після прокидання. Такий біль вважається запальним за наявності будь-яких із чотирьох перелічених ознак.

Тригерами ентезитів у разі серонегативних спондилоартропатій часто є травма ентезисів або перевантаження сухожиль. Ентезити проявляються болем під час руху, в якому бере участь відповідний м'яз. Також спостерігаються набряк тканин, що розташовані навколо, та пальпаторна болючість у ділянці залученого ентезису. Результатом запального процесу стає осифікація ентезису з розвитком ентезофітів. Найчастішими локалізаціями ентезитів у разі серонегативних спондилоартропатій є місця прикріплення ахіллового сухожилля до п'яткової кістки, підошовного апоневрозу до п'яткової кістки, сухожилля наколінника до горбка великогомілкової кістки, верхня та нижня поверхні наколінника, головки плюснових кісток, основа п'яткової плюснової кістки та місця прикріплення довгих зв'язок хребта до тіл хребців.

За підозри на HLA-B27-асоційований увеїт (ізольований чи асоційований із серонегативною спондилоартропатією) на підставі клінічної картини й анамнезу треба зробити аналіз на антиген гістосумісності HLA-B27. Ревмопроби в цьому випадку малоінформативні.

До класифікаційних ASAS-критеріїв серонегативних спондилоартропатій (за наявності болю в спині понад 3 міс та початку хвороби раніше 45 років) належать такі:

- сакроілеїт на МРТ + ≥1 ознака спондилоартриту або наявність антигена HLA-B27 + ≥2 ознаки спондилоартриту (запальні болі в спині, артрит, ентезит, увеїт, дактиліт, псоріаз, хвороба Крона, позитивна динаміка на нестероїдні протизапальні препарати, сімейний характер спондилоартриту, HLA-B27-асоціація, підвищений рівень С-реактивного білка);
- артрит, ентерит або дактиліт + ≥1 ознака серонегативної спондилоартропатії (увеїт, псоріаз, хвороба Крона, перенесена інфекція, HLA-B27, сакроілеїт на МРТ чи рентгені) або ≥2 ознаки серонегативної спондилоартропатії (артрит, ентезит, дактиліт, сімейний анамнез серонегативної спондилоартропатії, запальний біль у спині).

Найпоширенішою системною причиною дитячого увеїту є увеїт, асоційований з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА). ЮІА визначають як артрит тривалістю щонайменше 6 тиж без будь-якої іншої ідентифікованої причини в дітей молодше 16 років. Міжнародна асоційована ліга з ревматології (ILAR) класифікувала ЮІА на сім підтипів: системний артрит, олігоартрит, РФ-негативний і РФ-позитивний поліартрити, псоріатичний артрит, ентезит-зумовлений артрит і недиференційований артрит.

Чинниками розвитку увеїту у хворих на ЮІА є жіноча стать, олігоартикулярний артрит, молодий вік, маніфестації артриту, серопозитивність за антинуклеарними антитілами та серонегативність за РФ. Основними ускладненнями при ЮІА є катаракта (25%), глаукома (22%) і синехії (14%). Скринінг пацієнтів з ЮІА щодо увеїтів має включати перевірку гостроти зору, вимірювання внутрішньоочного тиску, проведення оптичної когерентної томографії на момент встановлення діагнозу увеїту та при кожному загостренні, оцінювання ускладнень.

Окрім ЮІА в дітей трапляються спондилоартропатії з початком у неповнолітньому періоді. Ця патологія належить до групи захворювань, асоційованих із людським лейкоцитарним антигеном HLA-B27, пов'язаних із запальними розладами, що вражають дітей віком до 16 років, виключаючи безліч клінічних симптомів у зрілому віці.

Диференційна діагностика проводиться насамперед із таким автоімунним станом, як TINU-синдром (тубулоінтерстиційний нефрит і увеїт). Головне, що треба розуміти при лікуванні пацієнтів із передніми увеїтами, – це те, що в більшості випадків патологія не є ізольованою, тому план лікування треба складати разом із ревматологом. Основними препаратами є глюкокортикоїди (інстиляції, парабульбарно, субкон'юнктивально тощо) й імуносупресори. Поряд із цим призначається біологічна терапія (адалімумаб).

Підготував ***Олександр Соловйов***

Вторинна увеальна глаукома

Наприкінці жовтня відбулася науково-практична конференція офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України «Шостий рефракційний пленер 2022», яка поєднала офтальмологічну науку та практику з українською культурою. Доповідачі ділилися науковими досягненнями офтальмологічної школи члена-кореспондента НАМН, професора М.М. Сергієнка, відомих українських науковців і практиків у студії, прикрашеній Косівською мальованою керамікою, занесеною до культурної нематеріальної спадщини ЮНЕСКО, яка стала емблемою конференції. Професор кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Ірина Василівна Шаргородська присвятила свою доповідь особливостям лікування увеальної глаукоми.

І.В. Шаргородська

На початку своєї доповіді спікерка підкреслила, що увеальна глаукома вважається одним із найскладніших різновидів глаукоми, адже її складно лікувати, крім того, вона може спричинити ранні незворотні наслідки. Така глаукома асоціюється з переднім увеїтом та/або його хронічними формами, а також може бути наслідком некоректного тривалого застосування стероїдної терапії.

Увеальна глаукома – поширене ускладнення увеїту; уражає майже 20% пацієнтів. При хронічних увеїтах вторинна глаукома зустрічається майже в 46% хворих. Частота також може відрізнятися залежно від типу увеїту:

- кератоувеїт, зумовлений простим герпесом (54%);
- увеїт, спричинений герпесом зостер (38%);
- увеїт при саркоїдозі (34%);
- гетерохромний іридоцикліт Фукса (27%);
- увеїт, пов'язаний з ювенільним ідіопатичним артритом (15-35%).

Захворюваність на увеїт у дітей становить 30/100 000 (у дорослих – 4,3-6/100 000). Розвиток глаукоми відбувається в 5-13% дітей. І майже в половині випадків (42-48%) виникають незворотні наслідки та спостерігається поганий прогноз, особливо на ранніх стадіях розвитку.

Ірина Василівна зупинилася на патогенезі цієї патології, оскільки розуміння розвитку процесу допомагає визначити тип увеальної глаукоми в пацієнта, від чого залежатиме ефективність призначеного лікування.

Підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ) за увеїту може бути вторинним щодо механізмів відкритого чи закритого кута. Це також може стати наслідком індукованої кортикоїдами глаукоми.

Класифікація глаукоми та патогенез вторинної увеальної глаукоми

A **Вторинна відкритокутова глаукома** (Bodh S.A., Kumar V. et al., 2011).

a. Обструкція трабекулярної сітки є найпоширенішим механізмом і може бути спричинена:
   i. порушенням кровоносного бар'єра, що дозволяє клітинам запалення проникнути до водянистої вологи та захопити нормальні компоненти сироватки в системі відтоку водянистої рідини;
   ii. набряком трабекулярних ламел та ендотеліальних клітин із фізичним звуженням трабекулярних пор і дисфункцією, що також спричиняє обструкцію відтоку водянистої рідини, а це, своєю чергою, зрештою зумовлює постійне ушкодження та рубцювання трабекулярної сітки.
b. Гіперсекреція, спричинена PGE1 та PGE2 (фактори запалення), – опосередкованим збільшенням швидкості секреції водянистої вологи чи розпадом кровоносного бар'єра з пов'язаним збільшенням концентрації білка у водянистій волозі, отже, її в'язкості.
c. Підвищення ВОТ, спричинене глюкокортикоїдами.

B **Наявна первинна відкритокутова глаукома**.

C **Вторинна закритокутова глаукома**:

запальні клітини та білок у водянистій волозі можуть утворювати спайку між райдужкою і кришталиком, що зумовлює утворення задніх синехій, а це спричиняє блокаду зіниці, райдужної оболонки й периферійних передніх синехій. Згодом може виникнути неоваскуляризація кута передньої камери та його фіброваскулярне закриття.

D **Попередня схильність до первинної закритокутової глаукоми**: в очах із неглибокою передньою камерою.

E **Глаукома комбінованого механізму:** рубцювання та обструкція каналів відтоку.

Лікування увеальної глаукоми складається з 2 частин:

- ✓ визначення та вплив на етіологію увеїту;
- ✓ лікування підвищеного ВОТ, обов'язково оцінюючи очну гіпертензію, спричинену стероїдами.

Медикаментозне та хірургічне лікування може бути використане для повного лікування увеальної глаукоми.

Клініка увеальної глаукоми значною мірою залежить від етіологічного чинника.

Симптоми гострого увеїту: біль, розмитість зору, головний біль, світлобоязнь і кольорові ореоли.

Під час дослідження щілинною лампою можна побачити таке: кератичні преципітати, смугову кератопатію (в хронічних випадках), епітеліальні дендрити, стромальні рубці рогівки, атрофію строми райдужної оболонки, вузлики, задні синехії та неоваскуляризацію. Клітини та відблиски спостерігатимуться в передній камері. На кришталику може виявлятися підвищений пігмент на передній капсулі.

Варто також пам'ятати, що на початку запального процесу, який впливає на вироблення рідини циліарним тілом, може спостерігатися зниження ВОТ. Згодом, якщо відтік рідини знижений, ВОТ підвищується. При гоніоскопії можна виявити продукти запалення.

Під час обстеження очного дна можуть відзначатися ушкодження зорового нерва, екскавація й інші ознаки, властиві глаукомі.

Інші можливі ознаки заднього сегмента: кістозний макулярний набряк, ретиніт, периваскулярні муфти, хоріоїдальні інфільтрати чи відшарування сітківки.

Пацієнтів з увеїтом слід обстежити для виявлення основних системних причин. Оцінка артриту, інфекцій, уражень слизової та шкіри може бути обґрунтуванням для проведення цільових тестів. Важливо проводити **диференційну діагностику**, щоб розуміти, чим зумовлений розвиток вторинної глаукоми:

- анкілозуючим спондилітом (HLA-B27, зображення крижово-клубового суглоба);
- сифілісом (RPR або VDRL);
- туберкульозом (визначення квантифероновий тест, PPD, рентгенографія грудної клітки);
- саркоїдозом (визначення АПФ, рентгенографія грудної клітки чи КТ).

Також варто звернути увагу на специфічні очні запалення, пов'язані з високим ризиком вторинної глаукоми, які слід ураховувати у випадках увеальної глаукоми:

- гетерохромний іридоцикліт Фукса (FHIC);
- глаукомоциклітична криза, або синдром Краупа – Познера – Шлосмана;
- саркоїдоз;
- ювенільний ревматоїдний артрит;
- герпетичний кератоувеїт.

Лікування увеальної глаукоми залежить від клінічної картини, але зрештою воно спрямоване на контроль очної гіпертензії, лікування запалення ока та діагностику / лікування системних захворювань.

Основна мета лікування – надати пацієнту симптоматичне полегшення, захистити зоровий нерв від шкідливого впливу постійного чи гострого підвищення ВОТ і запобігти утворенню задніх синехій, одночасно зменшуючи ризик закриття кута та подальшої необхідності хірургічного лікування. Довгострокове лікування спрямоване на запобігання майбутнім нападам повторного увеїту.

Спочатку використовується медикаментозна терапія; лише у випадках, які не піддаються консервативному лікуванню, розглядається хірургічне втручання. Для усунення запалення застосовують глюкокортикоїди, циклоплегіки, супресори Т-клітин і цитостатики.

Оптимальним варіантом консервативного лікування є застосування засобу, який знижуватиме ризик підвищення ВОТ і чинитиме протизапальний ефект. Досить вигідною в цьому сенсі видається комбінація тобраміцину (Т) з лотепреднолом етабонатом (ЛЕ) – глюкокортикоїдом, розробленим за оригінальною технологією дизайну ретрометаболічного лікарського засобу. Згідно з даними I. Timothy та співавт. (2017), пацієнти, які отримують комбінацію дексаметазон/тобраміцин (ДМ/Т), відзначають підвищення ВОТ на ≥5 мм рт. ст. удвічі більше за хворих, котрі отримують ЛЕ/Т. Також комбінація ЛЕ/Т у дослідженні J.D. Bartlett, E.J. Holland і співавт. (2008) продемонструвала більшу комфортність та переносимість застосування, ніж комбінація ДМ/Т.

При лікуванні запальних процесів важливо пам'ятати про зволоження та зниження гіперосмолярності сльози. Для цього варто застосовувати препарати з оптимальною осмолярністю гіалуронової кислоти (ГК).

Для контролю очної гіпертензії використовуються очні гіпотензивні засоби, як-от інгібітори карбоангідрази, агоністи α_2-адренорецепторів, простагландини та гіперосмотичні засоби.

- **β-Блокатори** є препаратами першої лінії для зниження ВОТ за увеальної глаукоми шляхом зменшення утворення водянистої вологи (1-2 р/день).
- **Інгібітори карбоангідрази** (ІК) зменшують утворення водянистої рідини через зміну механізму транспорту іонів у циліарному епітелії. ІК можна застосовувати місцево, перорально чи внутрішньовенно. Місцеве застосування має найменшу ймовірність побічних ефектів, але також найменш сильний ефект зниження ВОТ.
- **Селективні α_2-адренергічні агоністи** знижують ВОТ за рахунок зменшення утворення водянистої рідини. Неселективні адренергічні засоби зазвичай не використовуються.
- **Аналоги простагландинів** (PGA) за увеальної глаукоми тривалий час були обмежені у використанні через можливе погіршення перебігу запалення та підвищення ризику кістозного макулярного набряку. Однак вони можуть бути корисними при спокійному оці в стадії ремісії за увеальної глаукоми для зниження ВОТ.

Що стосується впливу PGA на розвиток кістозного макулярного набряку, то N.N. Markomichelakis і співавт. (2009) було проведене порівняльне дослідження ефективності й безпечності латанопросту проти фіксованої комбінації бримонідин та тимолол у хворих на увеальну глаукому. В результаті зазначено таке:

- латанопрост був таким самим ефективним, як і фіксована комбінація;
- не спостерігалося відмінностей у частоті рецидивів запалення і рівня захворюваності на кістозний макулярний набряк між лікуваннями.

Автори дійшли висновку, що латанопрост є таким самим безпечним й ефективним, як і фіксована комбінація бримонідину й тимололу для лікування увеальної глаукоми.

Ще одне занепокоєння пов'язане з можливою індукцією хронічного запалення кон'юнктиви, яке може мати негативні наслідки на ефект майбутніх фільтраційних операцій.

Після дослідження кон'юнктиви клітин за допомогою імпресійної цитології на маркери запалення з використанням цитометрії S.R.J. Taylor і співавт. (2012) установили, що використання топічних PGA не спричиняє запалення кон'юнктиви в пацієнтів з увеальною глаукомою. Це підтверджує можливість призначення місцевих PGA таким хворим.

Отже, PGA і простаміди можуть бути препаратами першого вибору в терапії пацієнтів з увеальною глаукомою, особливо у випадках латентного увеїту без попереднього ускладненого внутрішньоочного захворювання, хірургічного втручання або наявного кістозного макулярного набряку. За наявності в анамнезі герпетичного кератиту чи кератоувеїту краще уникати застосування PGA.

Доповідачка окремо звернула увагу на сучасні рекомендації з лікування глаукоми: якщо початкова терапія виявилася неефективною або препарат не переноситься, слід перейти на іншу монотерапію (того самого чи іншого класу), а не додавати другий препарат (European Glaucoma Society Terminology & Guidelines for Glaucoma, 5th Edition, 2021).

- **Гіперосмотичні агенти** можуть також використовуватися для зниження ВОТ шляхом зневоднення склоподібного тіла та зменшення його об'єму. Вони рекомендовані для швидкого зниження ВОТ у гострому стані. Однак гіперосмотичні засоби несуть значний ризик внутрішньосудинного перевантаження рідиною в пацієнта з пригніченою серцево-судинною функцією.

Ірина Василівна підкреслила недоцільність застосування міотиків за увеальної глаукоми через їхній потенціал індукувати утворення задніх сінехій і посилювати симптоми запалення, спричиненого циліарним спазмом, порушуючи гематоводний бар'єр.

Наступним етапом є **хірургічне лікування**, яке рекомендоване для рефрактерних випадків увеальної глаукоми, що не відповідає на максимальну медикаментозну терапію, а також для випадків гострої закритокутової глаукоми.

Підготувала ***Олена Костюк***

М.В. Сидорова, к.м.н., провідний офтальмолог медичної мережі «Добробут», м. Київ

Ефективний та безпечний препарат Тобіфламін у практиці офтальмолога

М.В. Сидорова

Тобіфламін – фіксована комбінація тобраміцину 3 мг/мл і дексаметазону 1 мг/мл у формі очних крапель. Тобраміцин є бактерицидним антибіотиком групи аміноглікозидів, ефективним у лікуванні поверхневих інфекцій ока, спричинених грампозитивними стафілококами, стрептококами та грамнегативними бактеріями *Escherichia coli, Acinetobacter, Citrobacter, Haemophilus influenzae, Moraxella, Klebsiella*. Додатковий вплив дексаметазону 0,1% у складі очних крапель чинить протизапальний ефект, зменшує набряк тканин і місцевий автоімунний процес у кон'юнктиві, що запускається при загибелі бактерій, а також вивільненні їхніх білків, тобто токсинів. Тобіфламін успішно застосовують у дітей віком від 1 року та в дорослих.

Переважна більшість хворих на амбулаторному прийомі офтальмолога – пацієнти з гострим кон'юнктивітом і блефаритом (Cagini C., Mariniello M. et al., 2020). Кон'юнктивіти характерні для дітей раннього віку (3-5 років), що пов'язано з відвідуванням дитячих дошкільних закладів і недостатніми гігієнічними навичками в побуті. Спектр бактеріальної флори в дітей найчастіше представлений стафілококами, *Moraxella, Haemophilus influenzae, Escherichia coli*. Якщо доцільне призначення двох препаратів і формі крапель, для маленьких пацієнтів дуже важливою є присутність двох активних речовин в одному флаконі, оскільки кожна інстиляція може супроводжуватися відмовою і роздратуванням дитини. Препарат Тобіфламін швидко проявляє бактерицидний та протинабряковий ефект, що зазвичай дає можливість повністю вилікувати бактеріальний кон'юнктивіт упродовж 5 днів.

У дорослих блефарокон'юнктивіт виникає у разі загострення сапрофітної мікрофлори мейбомієвих залоз або інфікування агресивними штамами стрептококів, ентеробактера, пневмокока та синьогнійної палички контактно-побутовим чи повітряно-крапельним шляхом. Застосування Тобіфламіну кожні 3 год забезпечить потужний бактерицидний та протизапальний ефект на повіках і в кон'юнктиві. Під час клінічного огляду хворих, які лікуються Тобіфламіном, виявляються зменшення набряку та гіперемії краю повік і кон'юнктиви, відсутність ексудації та гною вже після перших трьох інстиляцій; пацієнт відчуває зменшення печіння, дискомфорту в очах, слизові виділення з кон'юнктиви зникають через 4-6 год після початку використання Тобіфламіну.

Наявність бактеріальної флори в сальному секреті краю повік спричиняє хронічний блефарит, що проявляється потовщенням і дискомфортом у краях повік, недостатністю виділення сального секрету на поверхню ока та відчуттям сухості й стороннього тіла в оці. Запальні процеси в кон'юнктиві невід'ємно пов'язані з функцією мейбомієвих залоз і сальних залоз вій, що нерідко закінчується утворенням халязіонів у товщі повік (Wu A.Y., Gervasio K.A., 2019). Препарат Тобіфламін ефективний для лікування хронічних і гострих блефарокон'юнктивітів, оскільки тобраміцин є бактерицидним щодо типової бактеріальної флори повік: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* і *Enterobacter aerogenes*. Відновлення пасажу сального секрету сприяє швидкому очищенню країв повік від лусочок і залишків запального ексудату. Короткочасне застосування дексаметазону в складі Тобіфламіну протягом 5-7 днів є безпечним щодо підвищення очного тиску та катарактогенезу.

Вроджена обструкція носослізного каналу зустрічається в 6-12% новонароджених; у період до 1 року у 85% випадків вона самостійно минає при застосуванні масажу мішка чи промивання каналу. Однак у деяких дітей обструкція залишається впродовж 2-го року життя; така клінічна ситуація потребує комбінованого лікування краплями та зондування носослізного каналу. Саме фіксована комбінація антибіотика та кортикостероїда в одному флаконі полегшить лікування маленьких пацієнтів, підвищить комплаєнс до лікування. Зондування носослізного каналу краще виконувати через кілька днів використання крапель тобраміцину/дексаметазону, що дозволить знищити бактеріальну флору в каналі та слізному мішку, а також зменшити набряк стінок каналу (Qin Xiang, Dan Hu, Xu Gao, 2019).

Гострі епісклерити та склерити є очними ізольованими синдромами, а також можуть бути типовими проявами системних автоімунних захворювань: ревматоїдного артриту, серонегативного спондиліту та ювенільного ревматоїдного артриту. Епісклерити та склерити проявляються поверхневою або глибокою перикорнеальною чи склеральною ін'єкцією, циліарною болісністю, набряком тканин ока. Маючи справу зі склеритом уперше чи епісклеритом, лікар-офтальмолог не одразу може визначити етіологію процесу: бактеріальною або автоімунною є природа цього клінічного випадку. Лікарський засіб першого вибору – комбінований препарат тобраміцину та дексаметазону, оскільки це дозволяє елімінувати бактеріальну складову на кон'юнктиві та зупинити запальний процес у поверхневих і глибоких шарах склери (Wang J., Zhang Q. et al., 2022). Швидке одужання забезпечить фіксована комбінація тобраміцину з дексаметазоном; інстиляції застосовують кожні 3 год у хворе око впродовж 7-10 днів.

Діти з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) – окрема категорія хворих, у яких дебют системної патології відбувається у віці 3-5 років і супроводжується запаленням в одному чи обох очах. Очні прояви ЮІА складаються зі склеритів та епісклеритів, передніх та задніх увеїтів. Першою допомогою при виявленні увеїту чи склериту в дитини є застосування фіксованої комбінації тобраміцину та дексаметазону протягом 5-7 днів (Kraus C.L., Culican S.M., 2012). За відсутності позитивної динаміки в оці та продовження запальних процесів у суглобах слід вирішити питання про призначення імунобіологічної терапії.

Дорослі хворіють на передній чи задній увеїт у віці 30-50 років, групою ризику є чоловіки HLA B27-позитивні з серонегативним спондилітом. Передні увеїти в таких пацієнтів рецидивують 1-2 рази на рік, особливо у випадку декомпенсації імунного статусу та неможливості застосування імунобіологічної терапії. Однак передній увеїт у 50% випадків є ізольованим клінічним синдромом: системної патології та зв'язку увеїту з артритом немає. Гострий біль і почервоніння одного ока супроводжується зниженням зору. Ситуація ускладнюється відкладенням клітинних преципітатів не ендотелії рогівки та передній капсулі кришталика, що проходять тривалу природну резорбцію. Лікування комбінованим препаратом Тобіфламін слід розпочинати з 1-го дня увеїту, застосовувати активно (кожні 2 год перші 5 днів, згодом частоту інстиляцій можна зменшити до 4 р/день). Дексаметазон 0,1% у складі Тобіфламіну добре проникає до передньої камери ока і зупиняє запальний процес у райдужці та циліарному тілі.

Оперативні втручання щодо катаракти, глаукоми, видалення птеригіума і халязіона є показанням для застосування комбінації тобраміцину та дексаметазону. Загоєння рани первинним натягом проходить завдяки бактерицидному ефекту аміноглікозиду тобраміцину, а дексаметазон сприяє зменшенню набряку та запального процесу в краях рани. Після хірургічних втручань тривалість застосування Тобіфламіну становить 5-7 днів.

У період вагітності та лактації Тобіфламін не застосовують. Препарат добре переноситься; за даними літератури, побічні реакції у вигляді незначної гіперемії очей спостерігалися в менше ніж 1% хворих.

Отже, фіксована комбінація тобраміцину та дексаметазону в складі очних крапель Тобіфламін є ефективною й безпечною для дітей від 1 року і дорослих при багатьох захворюваннях та в післяопераційному періоді.

Спазмомен®

Отилонію бромід

- **Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі[1]**
- **Отилонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування[2]**
- **Отилонію бромід добре переноситься[2]**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію броміду 40 мг.
Показання. Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечнику (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечнику (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики у пацієнтів віком від 18 років, зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечнику.
Протипоказання. Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
Побічні реакції. При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; мали місце повідомлення про незначну кількість побічних реакцій. У ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про окремі випадки шкірних реакцій гіперчутливості (кропив'янка, ангіоневротичний набряк).
Особливості застосування. Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам з дефіцитом лактази, вродженою галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.
Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Спазмомен® не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН® від 03.01.2018 №12. Р.П. МОЗ Ураїни № UA/7146/01/01.

Виробник: БЕРЛІН ХЕМІ АГ. Глінікер Вег 125,12489, Берлін, Німеччина.

1. Battaglia G. et al.; Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12(10):1003-10
2. Clave P. et al.; Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndromeAliment. Pharmacol Ther. 2011; 34(4):432-42

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» –
Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

UA-Spasm-02-2018-V1-visual appr. 19.02.2018

Сучасні підходи до ведення пацієнтів із синдромом подразненого кишечнику

В лютому відбулася щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю «Дні гастроентерології у Чернігові», присвячена актуальним проблемам практичної гастроентерології з урахуванням останніх результатів доказових досліджень, де взяла участь професор кафедри внутрішньої медицини Одеського національного медичного університету, лікар-гастроентеролог, доктор медичних наук Олена Михайлівна Левченко з доповіддю «Синдром подразненого кишечнику: сучасні підходи до діагностики та лікування в коморбідних пацієнтів».

О.М. Левченко

Про актуальність проблеми діагностики та лікування синдрому подразненого кишечнику (СПК) свідчить той факт, що ≈30% популяції мають типові СПК-подібні симптоми, однак лише половина з них звертаються до лікаря, а 6-7% – до гастроентеролога, хоча в усіх хворих на СПК суттєво знижується якість життя. В загальній структурі захворюваності в США СПК складає 28%, що втричі перебільшує хвороби печінки.

СПК – це функціональний кишковий розлад, за якого абдомінальний біль поєднується з актом дефекації або зміною функції кишечнику, а також супроводжується розладами дефекації. Про цей розлад відомо із середини XIX сторіччя, коли в Лондонському медичному віснику були опубліковані такі рядки: «Кишка то скорочується, то розслаблюється в однієї і тої самої людини в один і той самий час… Як хвороба може мати два таких різних симптоми, я не можу пояснити…» (Cumming W., London Medical Gazette, 1849).

Майже в усіх випадках СПК – це коморбідний стан; він має загальні тривалі асоціації з багатьма проблемами зі здоров'ям, зокрема із психосоціальними проблемами, урогенітальними симптомами та інфекціями, а також м'язово-скелетними, респіраторними, серцево-судинними, неврологічними, шкірними симптомами, струсом головного мозку, периферичним невритом / нейропатією, гемороєм. Характерно, що психологічні проблеми та урогенітальні симптоми часто виявляються в той самий рік, що й СПК, при цьому вони структурно не передують установленню діагнозу СПК і не виникають після нього (Clevers E. et al., 2018).

СПК – це поширена функціональна патологія, діагностика якої ґрунтується на клінічній оцінці стійкої сукупності симптомів (Римські критерії), які стосуються дистальних відділів кишечнику, обмежена виключенням симптомів «тривоги», органічних захворювань і необхідністю повторного перегляду діагнозу за результатами первинного курсу лікування.

Згідно з Римськими критеріями IV, СПК проявляється рецидивувальним болем у животі – в середньому не рідше 1 р/тиж, що характеризується такими ознаками (≥2):

- пов'язаний з дефекацією;
- асоціюється зі зміною частоти дефекації;
- асоціюється зі зміною форми чи зовнішнього виду калу.

Ці ознаки мають спостерігатися в хворого протягом останніх 3 міс (загальною тривалістю – не менше 6 міс).

До субтипів СПК належить СПК із діареєю (39%), закрепом (31%), змішаний (6%) і невизначений (24%).

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, природний перебіг СПК не є загрозливим для життя захворюванням, а його прогноз зазвичай сприятливий; імовірність трансформації в органічну патологію є украй низькою. За даними останніх досліджень, при спостереженні за хворими на СПК протягом 12 років у >50% пацієнтів симптоми зберігаються і можуть як проявлятися активніше, так і зменшуватися. Так, за даними одного дослідження, під час спостереження за 4581 хворим протягом 5 років первісний діагноз СПК не змінився (Kay L. et al., 1998). Схожі результати було отримано і в іншому випробуванні під час спостереження 1021 хворого протягом 2 років (Talley N.J. et al., 1991). При тривалому спостереженні за 112 хворими на СПК протягом 32 років діагноз змінився лише в 3 пацієнтів (Owens D.M. et al., 2000).

Ключовими факторами, які впливають на розвиток СПК, є життєві події, розлади центральної перцепції, мікрозапалення, надмірний бактеріальний ріст, інфекції, порушення взаємовідносин «господар – мікробіота», генетика, епігенетика. Ці фактори спричиняють посилення вісцеральної гіперчутливості та розлади моторики.

Такі симптоми, як порушення моторики, мікробіоценозу, а також психопатологічні розлади, впливають на всі основні прояви СПК, тобто біль, діарею і закреп. На вираженість і частоту цих симптомів насамперед впливають стосунки «лікар – пацієнт», спазмолітики, пробіотики, антидепресанти, психотерапія та гіпноз. Серед інших методів лікування застосовуються зміна способу життя, використання харчових волокон, послаблювальних / антидіарейних засобів, антибіотиків.

Сучасна терапія СПК базується на даних доказової медицини. На сьогодні лише незначна кількість препаратів має доказову базу: спазмолітики, НТ3-антагоністи, НТ4-агоністи, неабсорбувальні антибіотики, антидепресанти, психотерапія та гіпноз.

Для лікування СПК використовуються такі спазмолітики:

- міотропні спазмолітики – неселективні (дротаверин), селективні блокатори кальцієвих каналів (отилонію бромід), селективні блокатори натрієвих каналів (мебеверин);
- антихолінергічні препарати (атропін, алкалоїди беладони, гіосцин, гіосціамін, дицикломін);
- олія м'яти перцевої;
- специфічні антагоністи М3-рецепторів (заміфенацин, дарифенацин);
- агоністи кишкових опіатних рецепторів (тримебутину малеат).

Серед усіх вищезазначених препаратів достатню доказову базу щодо лікування СПК має лише отилонію бромід. В Україні цей препарат зареєстровано як Спазмомен®. У багатоцентровому рандомізованому дослідженні OBIS була доведена його клінічна ефективність (Clave P. et al., 2011).

Отилонію бромід – це спазмолітик міотропної дії, четвертинна амонієва сполука, що в декілька разів є активнішою за папаверин. Цей препарат відновлює порушену вісцеральну чутливість і зменшує абдомінальний біль.

Множинний вплив отилонію броміду на СПК забезпечується такими ефектами:

- блокада кальцієвих каналів L-типу та інгібування вивільнення Ca^{2+} у гладком'язових клітинах;
- блокада мускаринових рецепторів (M1, M2, M3, M4, M5-AChR);
- блокада тахікінінових рецепторів (NK1-2) в епітеліальних, м'язових, нервових клітинах шлунково-кишкового тракту;
- блокада нейрокінових рецепторів (NK2), залучених до моторики кишки.

Отилонію бромід не лише перешкоджає входу Ca^{2+} з позаклітинного простору, а й блокує мобілізацію Ca^{2+} з депо. Унаслідок цього він зменшує як амплітуду, так і частоту скорочень (на відміну від папаверину, який більшою мірою зменшує амплітуду скорочень товстої кишки).

На відміну від усіх інших спазмолітичних засобів отилонію бромід є високоселективним агентом. Він практично не адсорбується після прийому внутрішньо (адсорбції піддається не більше 3% препарату), тому майже в незміненому вигляді через жовчовивідні шляхи екскретується до шлунково-кишкового тракту. Саме тому отилонію бромід діє винятково місцево (в кишечнику) та не має жодних системних ефектів, у т. ч. побічних. Антихолінергічні властивості отилонію броміду виражені слабко та не мають клінічного значення.

Завдяки механізму дії отилонію бромід є найефективнішим у разі підвищеної моторної активності товстої кишки, що частіше спостерігається за СПК, який супроводжується діареєю.

Завдяки блокаді тахікінінових рецепторів аферентних нервових клітин цей препарат – єдиний спазмолітик, який знижує вісцеральну чутливість, що в хворих на СПК є зазвичай підвищеною. Ефект від отилонію броміду швидкий і стійкий. Водночас він знижує як абдомінальний біль, так і вираженість здуття. Препарат не лише спричиняє загальне покращення стану пацієнта, а й не має побічних ефектів.

Варто пам'ятати, що СПК – це патологія з тривалим перебігом; у більшості пацієнтів симптоми за своєю природою зазвичай хронічні чи інтермітувальні, тому важливо обирати препарати, які мають декілька практичних аспектів дії: вплив на симптоматику під час лікування, частота, терміни повернення симптоматики, ефективність повторного призначення препарату. На жаль, доступні на сьогодні медикаменти, навіть ті, що належать до групи препаратів із високою доказовою базою, після припинення лікування швидко втрачають свою ефективність, а їхня ефективність після повторного призначення є непередбачуваною.

Так, за використання препаратів, які впливають на серотонінові рецептори (алосетрон, тегасерод), після їхньої відміни рецидиви виявляються в 40-70% (Jones R.H., 1999; Chey W.D. et al., 2004; Tack J. et al., 2005). За повторного призначення цих препаратів лише 60% пацієнтів відповідають на лікування, а скасування препарату знову зумовлює рецидив СПК.

Водночас дослідження OBIS продемонструвало, що в групі хворих, які отримували отилонію бромід, рецидив симптомів СПК виявився значно нижчим порівняно із групою плацебо.

Сьогодні отилонію бромід (Спазмомен®) розглядають як найефективніший і найбезпечніший спазмолітик у лікуванні СПК як у разі короткострокового (від 2-3 тиж до 3 міс), так і довгострокового (до 2 років) застосування. Його безперечними перевагами є селективна локальна дія, висока клінічна ефективність; протирецидивний ефект; зіставні з плацебо безпека й переносимість; відсутність системних побічних ефектів, завдяки чому він практично не має протипоказань; можливість застосовування у пацієнтів із супутніми кардіоваскулярними захворюваннями, хворобами печінки та нирок.

Вища ефективність комбінованої терапії з додаванням препарату Спазмомен® спостерігається при лікуванні СПК змішаного типу та СПК із метеоризмом.

ВИСНОВКИ

• СПК – це один із найчастіших гастроентерологічних діагнозів.
• Первинна діагностика СПК насамперед має ґрунтуватися на сукупності симптомів, а не на виключенні схожих захворювань.
• Останніми роками ведення хворих на СПК стало комплекснішим, а сучасні препарати мають глибоко диференційовані механізми дії та відповідні мішені за різного набору симптомів.
• На жаль, наразі не можна повністю модифікувати перебіг хвороби, тому лікування спрямовано переважно на усунення симптомів СПК.
• На сьогодні поряд зі створенням нових препаратів відзначається повернення інтересу до спазмолітиків. У сучасному мультицентровому рандомізованому клінічному дослідженні OBIS було отримано доказові дані щодо високої ефективності отилонію броміду в хворих на СПК.
• Отилонію бромід (Спазмомен®) розглядають як найефективніший і найбезпечніший спазмолітик у лікуванні СПК як у разі короткострокового (від 2-3 тиж до 3 міс), так і довгострокового (до 2 років) застосування.

Підготував ***Олександр Соловйов***

Ефективність назального спрея мометазону фуроату в лікуванні гострого риносинуситу

Основою лікування гострого бактеріального риносинуситу є протимікробні препарати. Втім, додавання до антибіотиків інтраназальних кортикостероїдів може прискорити одужання і зменшити частоту та тяжкість рецидивів. Саме тому метою цього дослідження було порівняти ефективність комбінації назального спрея мометазону фуроату з пероральним амоксициліном і амоксициліну окремо в лікуванні гострого риносинуситу.

Передумови дослідження

Гострий риносинусит – захворювання, що характеризується запаленням слизової оболонки носа та навколоносових пазух і триває від 7 до 28 днів. Важливо зазначити, що сьогодні доцільно використовувати термін «риносинусит», а не «синусит», адже всі навколоносові пазухи сполучаються з порожниною носа, а запальний процес охоплює водночас слизову оболонку синусів і носової порожнини. Більшість гострих риносинуситів розпочинається з вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, до якої часто приєднуються патогенні чи умовно-патогенні бактерії. Запалення слизової оболонки пазухи може спричиняти обструкцію отвору синусу та затримку секрету, що сприяє бактеріальній інфекції.

Зазвичай гострий риносинусит є самообмежувальним захворюванням, але у випадку приєднання бактеріальної інфекції можливі серйозні ускладнення, здатні зумовити навіть летальні наслідки. Саме тому за наявності ознак гострого бактеріального риносинуситу призначається системна антибактеріальна терапія. Але важливо розуміти, що запальний процес при гострому риносинуситі є досить вираженим, що не лише впливає на тяжкість симптомів і якість життя пацієнтів, а й на перебіг захворювання, адже набряк заважає евакуації секрету з пазух та сповільнює одужання, тому раціональним буде додавання до схеми лікування цього захворювання інтраназальних кортикостероїдів. Існують дані на користь того, що топічні кортикостероїди прискорюють елімінацію бактерій із навколоносових пазух, скорочують тривалість хвороби, зменшують частоту та тяжкість рецидивів (Barlan et al., 1997; Barton et al., 1991; Yilmaz et al., 2000; Qvarnberg et al., 1992).

Для цього дослідження було обрано мометазону фуроат – потужний синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, що за протизапальною активністю суттєво перевершує інших представників свого класу.

Методи

До цього рандомізованого контрольованого дослідження залучали пацієнтів віком від 12 років, які зверталися до отоларингологічної клініки із жовтня 2018 по березень 2020 року щодо симптомів гострого риносинуситу тривалістю від 7 до 28 днів. До випробування залучали хворих, котрі відповідали критеріям Робочої групи з риносинуситу AAO-HNS (Американська академія отоларингології, хірургії голови та шиї), тобто мали 2 основні або 1 основний і 2 другорядні критерії гострого риносинуситу. Основні критерії: закладеність носа, виділення з носа / постназальне затікання, гіпосмія/аносмія, біль/тиск у ділянці обличчя, гній у носовій порожнині під час огляду. Другорядними критеріями є головний біль, лихоманка, неприємний запах із рота, зубний біль, кашель, біль/тиск/розпирання у вухах. Критерії виключення з дослідження: вік <12 років, хронічний риносинусит або операція на носових пазухах чи носі щодо цього захворювання протягом 6 міс до скринінгу, атрофічний риніт і поліпи носа, алергія на кортикостероїди або будь-який інший стан, що може перешкоджати їхньому призначенню, алергія на амоксицилін, відсутність згоди пацієнта.

Для підтвердження діагнозу гострого риносинуситу та визначення його ймовірної етіології було зібрано детальний анамнез, а також проведено ретельне клінічне обстеження носа, вух, горла, голови, шиї на наявність будь-якої інфекційної або обструктивної причини захворювання.

Учасників випробування рандомізували на дві групи. Група А отримувала амоксицилін по 500 мг 3 р/день протягом 7 днів, а група В – амоксицилін по 500 мг 3 р/день протягом 7 днів і назальний спрей мометазону фуроату 50 мкг по 2 вприскування в кожну ніздрю 2 р/день протягом 7 днів. Ефективність лікування оцінювали за допомогою опитувальника Sino-Nasal Outcome Test-22. Хворі, в яких не спостерігалося поліпшення протягом 3 днів, або особи, котрі мали ускладнення, отримували потужніший антибіотик; їх вилучали з дослідження.

Результати

В дослідженні брали участь 120 пацієнтів, серед яких було 39 чоловіків (32,5%) і 81 жінка (67,5%). До групи А входили 21 чоловік (58,1%) і 39 жінок (41,9 %), до групи В – 18 (30%) та 42 (70%) відповідно. Вік пацієнтів коливався від 13 до 64 років із середнім значенням 28,61±11,73 року (групи А – 27,48±12,62 року, групи В – 29,73±10,76 року). Найбільше пацієнтів складали вікову групу 18-35 років (55,8%).

У групі А середній показник вираженості симптомів за шкалою SNOT-22 до лікування становив 21,32±11,29 бала, а після лікування амоксициліном – 9,37±6,55 бала із середньою різницею 11,95±7,41 бала (p<0,001). У групі В середній показник вираженості симптомів до лікування складав 26,68±11,97 бала, а після лікування амоксициліном і назальним спреєм мометазону фуроату – 3,07±3,46 із середньою різницею 23,61±10,86 бала (p<0,001). Різниця між групами після лікування становила 6,3±0,95 бала та була статистично значущою (p<0,001). Динаміку вираженості окремих симптомів в обох групах представлено на рисунку.

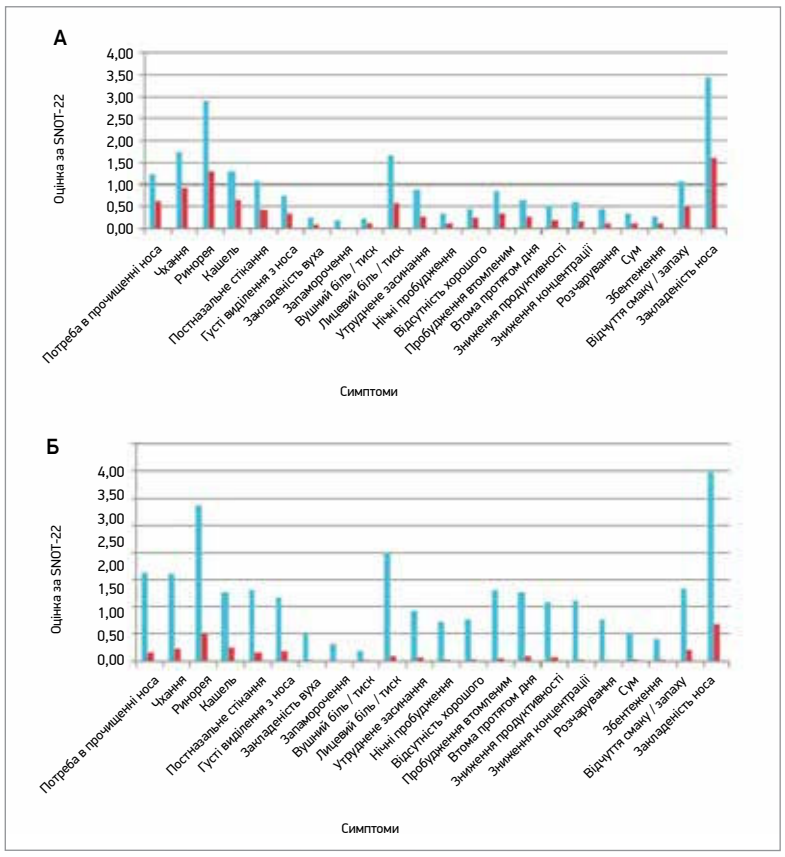


Рис. Динаміка вираженості симптомів у групах лікування

Результати цього випробування загалом корелюють з даними, отриманими раніше іншими авторами. Так, у дослідженні Meltzer і співавт. (2000) усі пацієнти отримували амоксицилін/клавуланат протягом 21 дня та були рандомізовані для одночасного застосування назального спрея мометазону фуроату 400 мкг 2 р/день (n=200) або назального спрея плацебо 2 р/день (n=207). Додаткове лікування назальним кортикостероїдом спричинило значно більше зниження загальної оцінки симптомів та індивідуальних оцінок запальних симптомів, пов'язаних з обструкцією (головний біль, закладеність носа та біль в обличчі), порівняно із плацебо.

Nayak і співавт. (2002) також провели дослідження, в якому 967 амбулаторних пацієнтів із підтвердженим комп'ютерною томографією риносинуситом від середнього до тяжкого ступеня отримували амоксицилін/клавуланат 875 мг 2 р/день протягом 21 дня з додатковим застосуванням назального спрея мометазону фуроату 200 та 400 мкг або плацебо. Як додаткова терапія до лікування пероральними антибіотиками мометазон фуроат у дозах 200 та 400 мкг 2 р/день добре переносився і значно ефективніше зменшував симптоми риносинуситу, ніж лише антибіотикотерапія.

Водночас важливо зауважити, що в описаному в цій статті дослідженні продемонстровано негативний вплив гострого риносинуситу на якість життя пацієнта та його повсякденну діяльність. Оцінювали такі симптоми, як труднощі із засинанням, пробудження вночі, відсутність хорошого нічного сну, пробудження втомленим, втома протягом дня, зниження продуктивності та концентрації, розчарування, сум і збентеження. Всі пацієнти, які отримували мометазону фуроат, мали значне покращення цих симптомів порівняно з контрольною групою.

Висновки

У цьому дослідженні спостерігалося значне покращення симптомів гострого риносинуситу в обох групах, які отримували амоксицилін окремо чи амоксицилін у комбінації з назальним спреєм мометазону фуроату. Однак мометазону фуроат забезпечував додаткове суттєве зменшення вираженості симптомів гострого риносинуситу порівняно з лише антибіотикотерапією.

Обговорення

Це дослідження продемонструвало, що назальний спрей мометазону фуроату, що застосовується 2 р/день у комплексі з антибіотиками, допомагає пацієнтам із гострим риносинуситом отримати суттєвіше полегшення симптомів і раніше повернутися до повсякденної активності.

ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку мометазону фуроат у формі дозованого назального спрея представлено під торговою маркою Етацид (компанія World Medicine). Етацид дозволено призначати дітям віком від 3 років із метою лікування алергічного риніту (по 1 впорскуванню в кожний носовий хід 1 р/добу), дітям від 12 років і дорослим – для лікування алергічного риніту (по 2 впорскування 1 р/добу до досягнення терапевтичного ефекту з подальшим зменшенням дози), в складі комплексного лікування гострого риносинуситу (по 2 впорскування в кожний носовий хід 2 р/добу протягом 14 днів).

Біодоступність мометазону фуроату при застосуванні в формі назального спрея становить <1%, що є запорукою практичної відсутності системної активності, отже, високого профілю безпеки.

За матеріалами: Sandeep Shrestha, Rupesh Raj Joshi, Swikriti Shrestha. The Egyptian Journal of Otolaryngology volume 39, Article number: 14 (2023).

Адаптований переклад з англ. ***Наталі Александрук***

РІАЛТРІС

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД + МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

Нова

ФІКСОВАНА КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ

Моя **КОМБІНАЦІЯ** *для вдалого дня**

*Полегшення симптомів АР та показників якості життя порівняно з плацебо ($p < 0,05$)[1-4]

"Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАЛТРІС". Склад: діючі речовини: олопатадину гідрохлорид і мометазону фуроат. 1 доза містить олопатадину гідрохлориду 665 мкг еквівалентно олопатадину 600 мкг та мометазону фуроату моногідрату еквівалентно мометазону фуроату 25 мкг. Лікарська форма: Спрей назальний дозований, суспензія. Клінічні характеристики. Показання: Сезонний алергічний риніт. Протипоказання: Підвищена чутливість до олопатадину гідрохлориду, мометазону фуроату або до інших компонентів препарату. Наявність нелікованої локалізованої інфекції слизової оболонки носової порожнини. Через гальмівний вплив кортикостероїдів на загоєння ран пацієнти, які нещодавно перенесли виразки носової перегородки, хірургічне втручання на носі або травму носа, не повинні застосовувати препарат Ріалтріс до повного одужання. Застосування у період вагітності або годування грудю. Спеціальних досліджень дії препарату Ріалтріс у період вагітності або годування грудю не проводилося. Ріалтріс слід застосовувати лише у разі, якщо очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Застосування у період годування грудю. Невідомо, чи потрапляє олопатадину гідрохлорид та мометазону фуроат у грудне молоко людини. Ріалтріс жінкам, що годують грудю слід застосовувати лише у разі, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини. Спосіб застосування та доза. Препарат призначений тільки для інтраназального застосування. Дорослі і діти віком від 12 років: рекомендована доза становить 2 впорскування в кожну ніздрю 2 рази на добу. Діти. Немає достатнього клінічного досвіду щодо застосування препарату дітям віком до 12 років, тому його не слід застосовувати пацієнтам цієї вікової категорії. Побічні реакції. Дані з безпеки, описані нижче, відображають застосування препарату Ріалтріс у 3062 пацієнтів з сезонним алергічним ринітом у клінічних дослідженнях тривалістю 2 тижні. З боку нервової системи: дисгевзія – часто; запаморочення, в'ялість, сонливість, тривожність, безсоння – нечасто. Інфекції та інвазії: фарингіт; інфекції дихальних шляхів – нечасто. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель, сухість у носі, дискомфорт у носі, подразнення горла, свистяче дихання – нечасто. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, дискомфорт в животі, блювання – нечасто. З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, контактний дерматит – нечасто. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: Гленнмарк Фармасьютикалз Лід. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: Блок III, село Кішанпура, Бадді-Нালагарх Роуд, техсіл Бадді, р-н Солан, Х.П. 173 205, Індія. Реєстраційне посвідчення: UA/18235/01/01, Наказ МОЗ №1789 від 04.08.2020; Термін дії реєстраційного посвідчення: з 04.08.2020 по 04.08.2025. Інформація підготовлена: серпень 2020 року. Інформація про лікарський засіб надається для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату.

1. Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Ріалтріс. Реєстраційне посвідчення: UA/18235/01/01 Наказ МОЗ №1789 від 04.08.2020 Термін дії реєстраційного посвідчення: з 04.08.2020 по 04.08.2025. 2. Cross CN et al Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 122:630-638. 3. Hampel FC et al Allergy Asthma Proc 2019; 40(4):261-272. 4. Segall N et al Allergy Asthma Proc 2019; 40(5):301-310.

Glenmark
A new way for a new world

S. Fifer, L. Toh, H. Barkate та ін., Австралія

Задоволеність пацієнтів і сенсорний комфорт при застосуванні назальних спреїв для лікування алергічного риніту: дослідження в реальній практиці

Комбіновані спреї, що містять інтраназальний кортикостероїд та антигістамінний засіб, є варіантом лікування першої лінії для пацієнтів з алергічним ринітом (АР). Попередні докази свідчать про те, що сенсорні властивості ліків від АР, як-от смак, післясмак, відчуття на слизовій оболонці, впливають на вибір хворих і прихильність до лікування, що, своєю чергою, може позначатися на якості їхнього життя.

Дотепер у клінічних дослідженнях переважно вивчали сенсорні атрибути кортикостероїдних монопрепаратів, а не комбінованих спреїв. В Австралії зареєстровано два комбіновані препарати в формі назальних спреїв: азеластину гідрохлорид / флутиказону пропіонат (AZE/FLU) під торговою назвою Dymista® й олопатадину гідрохлорид / мометазону фуроату моногідрат (OLO/MOM), Ryaltris®. Саме тому було проведено обсерваційне дослідження в умовах реальної практики для порівняння задоволеності пацієнтів лікуванням препаратами OLO/MOM та AZE/FLU.

Матеріали та методи

Залучення учасників до випробування відбувалося в режимі онлайн за такими критеріями:

✓ дорослі жителі Австралії з помірним або тяжким АР, кон'юнктивітом чи без нього;

✓ респонденти зазначили, що користувалися спреями OLO/MOM або AZE/FLU протягом останніх 12 міс.

Не залучали до дослідження респондентів із порушеннями нюху та/або смаку впродовж останніх 12 міс, а також тих, хто працював у фармацевтичній компанії чи компанії з виробництва вакцин.

Оцінка задоволеності лікуванням і важливості тих чи інших його атрибутів відбувалася за шкалою: від найкращого до найгіршого (Best-Worst Scaling, BWS). Метод BWS розроблено в 1980-х роках для подолання проблем вимірювання, чим характеризуються традиційні опитування на основі рейтингових шкал. BWS використовує здатність людини надійно визначати екстремуми («найкращий» і «найгірший») у наборі з ≥3 атрибутів, що належать до континууму задоволеності. Завдання BWS передбачає демонстрацію учасникам серії сценаріїв, у кожному з яких перелічено підмножину атрибутів із головного списку, а збалансований блоковий дизайн гарантує, що всі домени відображаються однакову кількість разів. Учасникам пропонується переглянути сценарії та обрати, що їх найбільше та найменше влаштовує з наведених атрибутів або властивостей ліків.

Оцінки BWS коливаються від -1 до 1. Негативні оцінки свідчать про те, що домен обирався як найменш задоволений / важливий частіше, ніж найбільш задоволений / важливий (і навпаки – для позитивних оцінок). Це відносні показники, які не можна використовувати для порівняння між окремими особами. Але дослідники нещодавно розширили методологію BWS із додаванням індексної оцінки, яку можна порівнювати між групами пацієнтів (ABWS). Така індексна оцінка в цьому дослідженні називалася індексом задоволеності лікуванням (TSI).

Домени для опитування методом BWS були адаптовані з опитувальника уподобань хворих щодо інтраназальних кортикостероїдів для лікування АР [17], що включали 7 сенсорних атрибутів:

- миттєвий смак ліків;
- післясмак ліків;
- запах ліків;
- подразнення носа;
- спонукання до чхання;
- витікання з носа / затікання до горла;
- сухість у носі чи горлі.

Також опитування передбачало 4 атрибути, пов'язані з лікуванням:

- зручність (наскільки легко вводити);
- швидкість дії;
- тривалість ефекту;
- ефективність (наскільки добре препарат контролює симптоми АР).

Кожен з 11 сценаріїв відображав 6 з 11 доменів; учасникам було запропоновано обрати:

1. в яких доменах вони найбільше задоволені та найменше задоволені;
2. які домени були для них найважливішими та найменш важливими.

Однобічний дисперсійний аналіз (ANOVA) застосовувався для порівняння показників TSI між учасниками, котрі користувалися спреями OLO/MOM і AZE/FLU. Множинний дисперсійний аналіз (MANOVA) застосовувався для порівняння відмінностей у всіх перерахованих балах між учасниками, які використовували OLO/MOM, і тими, хто використовував AZE/FLU.

Результати

Демографічна інформація

В дослідженні взяли участь 426 дорослих у період із жовтня 2021 по березень 2022 року. З них 98 користувалися спреєм OLO/MOM, а 328 використовували спрей AZE/FLU. Така нерівність вибірки пояснюється тим, що препарат OLO/MOM (Ryaltris®) був відносно новим на ринку на момент проведення опитування. Загалом ≈⅔ популяції становили жінки (n=293; 69%). Більшість учасників (n=283; 66%) мали вік від 18 до 40 років. Медіана віку не відрізнялася між групами учасників, котрі використовували спрей OLO/MOM або AZE/FLU, і становила 31-40 років.

Відомості щодо попереднього лікування

Загалом 38% (n=162) учасників повідомили, що мали сезонний АР, тоді як 33% (n=141) страждали на цілорічний АР, а 28% (n=117) мали обидва варіанти захворювання. Приблизно половина учасників, які застосовували OLO/MOM (n=48; 49%), і ¾ осіб, котрі використовували AZE/FLU (n=249; 76%), повідомили, що застосовували ≥1 препаратів для лікування алергії протягом останнього року. Більшість учасників використовували своє поточне лікування <1 року (n=222; 52%); дещо вища частка таких пацієнтів була в групі OLO/MOM (n=58; 59%), ніж у групі AZE/FLU (n=164; 50%).

Оцінки задоволеності лікуванням

Учасники, які використовували спрей OLO/MOM, повідомили про вищу задоволеність лікуванням (TSI M=68,26; SE=1,39), ніж особи, котрі використовували спрей AZE/FLU (TSI M=62,78; SE=0,70). Однобічний дисперсійний аналіз виявив статистично значущу різницю в TSI між групами OLO/MOM і AZE/FLU ($F(1424)=13,70$; $p<0,001$).

Учасники, які використовували спрей OLO/MOM, мали значно вищі показники задоволеності, ніж особи, котрі використовували AZE/FLU, в 7 з 11 доменів: миттєвий смак, післясмак, запах, подразнення носа, бажання чхати, витікання з носа / затікання до горла, сухість у носі або горлі. Учасники, які використовували препарат AZE/FLU, мали вищі показники задоволеності контролем симптомів АР, але не було виявлено суттєвих відмінностей щодо зручності, швидкої дії та тривалості ефекту.

Відмінності в підгрупах

Деякі цікаві результати були отримані при сегментуванні повної вибірки на підгрупи. Автори уточнюють, що йдеться про тенденції у спостереженнях; статистичний аналіз не проводився через малу кількість учасників у підгрупах. Серед осіб, які використовували лише один препарат для лікування АР протягом останніх 12 міс (n=129; 38,76% у групі OLO/MOM та 61,24% у групі AZE/FLU), учасники, які використовували OLO/MOM, мали вищий індекс задоволеності лікуванням (TSI M=75,35; SE=1,82), ніж особи, котрі застосовували AZE/FLU (TSI M=62,92; SE=1,46). Незважаючи на те що перевага комбінації OLO/MOM за рівнем задоволеності пацієнтів схожа на ту, що спостерігалася в усій вибірці, в цій підгрупі вона виявилася особливо виразною.

Обговорення

Це дослідження було першим, де порівнювали задоволеність лікуванням двома різними комбінованими препаратами інтраназальних кортикостероїдів і антигістамінних засобів у формі назальних спреїв за методом опитування ABWS. Загальний індекс задоволеності TSI був вищим для учасників, які використовували OLO/MOM, ніж AZE/FLU. Особи, котрі застосовували OLO/MOM, відзначили вищу задоволеність майже всіма атрибутами лікування порівняно з учасниками, які використовували AZE/FLU. Крім того, сенсорні властивості були важливішими для тих учасників, що застосовували OLO/MOM, ніж для тих, хто користувався препаратом AZE/FLU. Це узгоджується з результатами попередніх досліджень, які демонструють, що такі сенсорні властивості, як запах, миттєвий смак і післясмак, є важливими факторами для вибору пацієнтом лікування та дотримання інструкцій щодо використання ліків. Висновки Fifer і співавт. разом із попередніми дослідженнями підкреслюють важливість задоволення сенсорними властивостями назального спрею.

З огляду на показники TSI та кількість атрибутів лікування, які учасники вважали важливими та якими були задоволені, особи, котрі використовували OLO/MOM, були більш задоволені своїм лікуванням загалом порівняно з учасниками, що застосовували AZE/FLU. Особи, які використовували OLO/MOM, були більш задоволені та вважали важливішими для себе сенсорні атрибути, що підкреслює оптимальний вибір спрею OLO/MOM для учасників з АР, що цінують сенсорний комфорт при лікуванні. Натомість учасники, які використовували спрей AZE/FLU, були більш задоволені та вважали важливішим контроль симптомів порівняно з особами, котрі застосовували OLO/MOM, хоча обидва варіанти лікування були високо оцінені щодо задоволеності контролем симптомів і важливості цього домену.

Додатковий аналіз у підгрупах виявив, що учасники, які використовували спрей OLO/MOM, мали вищу загальну задоволеність незалежно від того, чи використовували вони ≥1 варіантів лікування протягом останніх 12 міс.

Практична цінність результатів

Дослідження Fifer і співавт. заповнює прогалину в знаннях про переваги пацієнтів під час обрання назальних спреїв для лікування АР, особливо щодо відносно нового комбінованого препарату OLO/MOM. Лікарям, які призначають лікування АР, рекомендується обговорювати зі своїми пацієнтами те, які властивості вони цінують у ліках, щоб полегшити спільне прийняття рішень. Хворі, котрі цінують сенсорний комфорт, можуть отримати більшу користь від використання назального спрею OLO/MOM, оскільки вони, ймовірно, будуть більш задоволені своїм лікуванням, що згодом може підвищити прихильність.

Висновки

Пацієнти з АР, які використовували комбінований назальний спрей OLO/MOM (Ryaltris®), були більш задоволені своїм лікуванням загалом, а також мали більше задоволення сенсорними властивостями препарату та зазначали їхню більшу важливість для себе порівняно з учасниками, котрі застосовували спрей AZE/FLU. Цей результат зберігався незалежно від попереднього лікування протягом останніх 12 міс, а також у підгрупах пацієнтів із сезонним або цілорічним АР. Отже, комбінація OLO/MOM є оптимальним вибором для хворих, які цінують сенсорний комфорт під час лікування.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні рецептурний комбінований лікарський засіб олопатадину гідрохлорид / мометазону фуроату моногідрат представлений компанією «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд» (Індія) під назвою Ріалтріс. Лікарська форма – спрей назальний дозований, суспензія; по 56, 120 або 240 доз, у поліетиленовому флаконі з дозувальним насосом-розпилювачем. Одна доза містить олопатадину гідрохлориду 665 мкг (еквівалентно олопатадину 600 мкг) і мометазону фуроату моногідрат (еквівалентно мометазону фуроату 25 мкг). Препарат поєднує терапевтичні властивості перевіреного часом інтраназального кортикостероїда та селективного антагоніста рецепторів гістаміну Н1 з ефектом стабілізації опасистих клітин, що забезпечує потужну і стабільну протиалергічну дію. Ріалтріс показаний для лікування сезонного АР у дорослих і дітей віком від 12 років. Рекомендована доза становить 2 впорскування в кожну ніздрю 2 р/добу. Профіль безпеки компонентів препарату є ретельно вивченим. При застосуванні комбінованого препарату в >3 тис. пацієнтів із сезонним АР у рамках клінічних досліджень додаткових сигналів небезпеки не виявлено. Ріалтріс – препарат вибору для хворих із високою виразністю симптомів АР або з недостатньою відповіддю на монотерапію. Дослідження Fifer і співавт., представлені в цьому огляді, свідчать про додаткову перевагу – сенсорний комфорт під час застосування спрею, що може бути важливим чинником вибору для пацієнтів.

Стаття друкується в скороченні.

Fifer S., Toh L., Barkate H. et al. Patient Satisfaction and Sensory Attributes of Nasal Spray Treatments of Olopatadine Hydrochloride/Mometasone Furoate Monohydrate and Azelastine Hydrochloride/Fluticasone Propionate for Allergic Rhinitis in Australia – An Observational Real-World Clinical Study. Patient Prefer Adherence. 2023 Jan 15; 17: 141-151. doi: 10.2147/PPA.S389875.

Переклав з англ. ***Ігор Петренко***

Вплив симптоматичної фітотерапії на стан мікробіому та раціональне призначення антибіотиків

Епітеліальні поверхні тіла людини виконують бар'єрну функцію, а також мають вирішальне значення для захисту від патогенних мікроорганізмів. Зокрема, вони є своєрідною домівкою для мікробіому, який, своєю чергою, являє собою частину бар'єрної складової епітелію. За відсутності порушень існує добре збалансований та взаємовигідний симбіоз між мікробіомом і його хазяїном. Тоді як хазяїн забезпечує середовище проживання та поживні речовини для мікробіоти, вона, зі свого боку, сприяє підтримці гомеостазу, оскільки запобігає колонізації патогенними мікроорганізмами і впливає на стан імунної системи. Порушення стану біологічної рівноваги підвищує сприйнятливість до інфекцій та запалення.

Відомо, що основою для лікування бактеріальних інфекцій є антибіотикотерапія, але її часто призначають передчасно і невиправдано, оскільки багато бактеріальних інфекцій є самообмежувальними та минають без лікування. Однак застосування антибіотиків може наражати пацієнта на ризик розвитку несприятливих явищ, як-от збільшення імовірності вагінального кандидозу, підвищення ризику формування резистентності до протимікробних препаратів, а також порушення стабільності мікробіому. Вплив останнього може бути негативнішим і тривалішим, ніж самообмежувальних та некритичних інфекцій, для лікування яких призначалися антибіотики.

Фітопрепарати для лікування неускладнених інфекцій

Ефективною альтернативою для лікування неускладнених інфекцій є лікарські засоби на основі рослинних препаратів або їхніх екстрактів, які зазвичай мають позитивне співвідношення користь-ризик (Lee J.Y. et al., 2016). На відміну від антибіотиків або протизапальних засобів, фітопрепарати зазвичай не спрямовані на конкретні патогени чи сигнальні шляхи; їхня ефективність базується на багатоцільовому підході.

Для багатьох поширених та рецидивуючих інфекцій, як-от урогенітальні інфекції (Wawrysiuk S. et al., 2019) або інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (Palm J., 2017; Kardos P. et al., 2021), доступні ефективні й безпечні варіанти фітотерапії. Наприклад, варіанти фітотерапії неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) включають фітокомпозицію із *Centaurii herba, Levistici radix* та *Rosmarini folium* (Канефрон® Н, компанія «Біонорика СЕ», Німеччина) (Wagenlehner F.M. et al., 2018). Важливо, що дослідження з такими препаратами демонструють таке: фітотерапія може бути ефективною для полегшення симптомів, а це, своєю чергою, спричиняє зменшення застосування пацієнтами антибіотиків, забезпечуючи водночас сприятливі профілі безпеки.

Ефективність фітотерапії у разі ІСШ

Для демонстрації ефективної та безпечної фітотерапії неускладнених ІСШ розглянуто фітопрепарат, який містить як активний фармацевтичний інгредієнт фітокомбінацію BNO 2103, стандартизовану за вмістом ключових біологічно активних речовин лікарських рослин, з *Rosmarini folium, Centaurii herba* і *Levistici radix* (Канефрон®, компанія «Біонорика СЕ», Німеччина).

Ефективність препарату доведено в подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні з подвійною імітацією (Wagenlehner F.M. et al., 2018). У цій роботі 325 рандомно відібраних жінок отримували як лікування фітопрепарат і плацебо, що імітує фосфоміцин, а 334 учасниці – антибіотик фосфоміцину трометамол і плацебо, що імітує Канефрон® Н. Після аналізу результатів учені відзначили, що ефективність фітозасобу не поступалася такій антибіотикотерапії за неускладнених гострих ІСШ нижніх відділів (з огляду на необхідність додаткового лікування антибіотиками).

Крім того, ефективність препарату в умовах дійсної клінічної практики продемонстровано в нещодавно опублікованому дослідженні, яке ґрунтувалося на аналізі бази даних, що містить інформацію про 160 000 випадків лікування ІСШ антибіотиками або фітокомбінацією BNO 2103 (Höller M. et al., 2021). Висновки цієї роботи підтверджують результати вищезазначеного клінічного дослідження – відсоток хворих, котрі потребували додаткового призначення антибіотиків із 1-го по 30-й день, також був майже однаковим в обох групах, а ймовірність спорадичних або частих рецидивуючих епізодів ІСШ була нижчою після лікування лікарським засобом рослинного походження. Дивує те, що потреба в додатковій антибіотикотерапії з 31-го по 356-й день була вищою в групі пацієнтів, які отримували антибіотики як початкове лікування неускладнених випадків ІСШ. Потенційним поясненням цього може бути негативний вплив антибіотиків на специфічний мікробіом і стан локальної імунологічної реактивності. Вважається, що здорова мікрофлора кишечнику, піхви та сечовивідних шляхів захищає від ІСШ, отже, зміна складу мікробіому залучена до етіології ІСШ (Mestrovic T. et al., 2020).

Терапевтичний ефект фітопрепарату, який є багатокомпонентною сумішшю, що має більше одного механізму дії, можна пояснити іншими терапевтичними ефектами, крім антибактеріального. Так, його складники перешкоджають адгезії патогенних мікроорганізмів в урогенітальному тракті, чинять спазмолітичну, сечогінну, антиоксидантну (тобто протидіє фактору патогенності бактерій), протизапальну й антиноцицептивну дію, що перешкоджає реалізації інфекційного процесу та сприяє успішному лікуванню.

Збереження мікробіому кишечнику при застосуванні BNO 2103: результати дослідження на моделі мишей

Вважається, що лікарські засоби рослинного походження зберігають мікробіом і його захисну роль. У 2017 році K.G. Naber і співавт. опублікували попередні результати дослідження на моделі мишей, метою якого було вивчення впливу фітопрепаратів на мікробіом кишечнику. Під час роботи вчені проаналізували зразки випорожнень мишей за допомогою секвенування 16S рРНК. Миші отримували щоденні пероральні дози антибіотика нітрофурантоїну протягом 7 днів, воду (як розчинник без діючої речовини; контрольна група), фітокомбінацію BNO 2103 або одноразову дозу антибіотика фосфоміцину в 1-й день. Дози BNO 2103 становили 65 та 1333 мг/кг, що еквівалентно 1- та 20-кратній рекомендованій дозі препарату для людини. Зразки калу зібрали до початку лікування, на 2-й (для мишей, які отримували фосфоміцин) або на 7-й день (решта груп).

За результатами секвенування виявлено значні зміни в складі мікробіому кишечнику під впливом антибіотиків (рис.); такі зміни були виразнішими в групі фосфоміцину: при одноразовому введенні деякі родини бактерій повністю зникали з мікробіому кишечнику та не відновлювалися впродовж подальших днів, у які лікування не проводилося. В мишей, котрі отримували фітотерапевтичне лікування, різноманітність кишкових бактерій здебільшого не змінилася (як і в контрольній групі мишей, що отримували воду, без діючих речовин). Навіть за одержання 20-кратного еквівалента рекомендованої дози для людини мікробіом кишечнику мишей майже не зазнав змін. Ці висновки підтверджують мікробіотично-зберігальну дію фітокомбінації, а також доповнюють існуючі докази щодо сприятливого профілю безпеки фітозасобів.

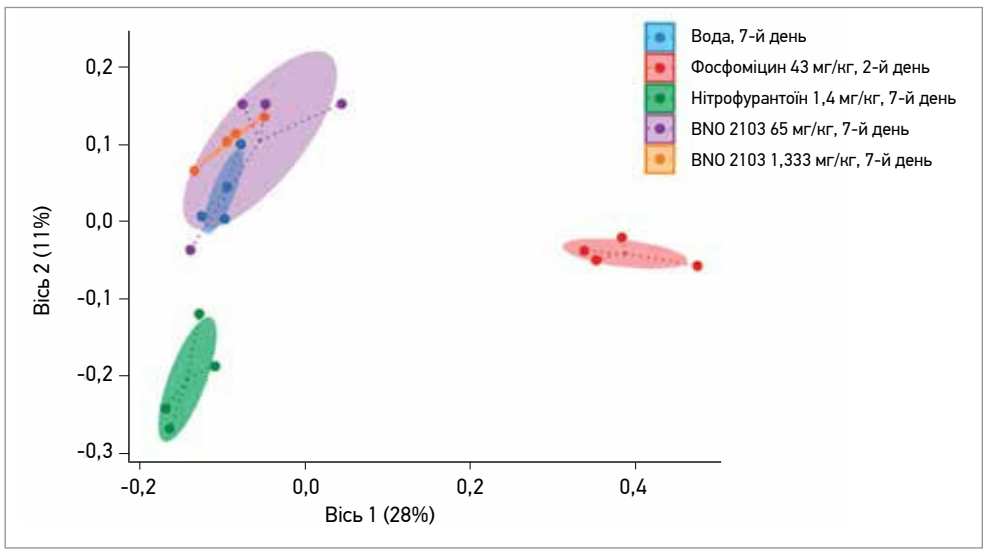


Рис. Зміни в мікробіомі після лікування мишей фосфоміцином (2-й день після 1 дози), нітрофурантоїном (7-й день) та BNO 2103 (7-й день) порівняно з контрольною групою (вода, 7-й день)

Схожість між окремими бактеріальними складами вивчали за допомогою методу головних компонент для даних секвенування 16S рРНК. Окремі зразки (кольорові крапки) добре кластеризуються відповідно до груп лікування. Еліпси представляють 95% довірчі інтервали, які базуються на багатовимірному t-розподілі для кожної групи. Диференційна кластеризація зразків після лікування фосфоміцином або нітрофурантоїном свідчить про зміни їхнього складу після лікування мишей антибіотиками, тоді як миші, котрі отримували BNO 2103 або контроль, кластеризуються разом, що свідчить про схожий бактеріальний склад. Координати представляють 28 та 11% загальної дисперсії набору даних.

Висновки

1. Терапія фітопрепаратами є доцільною за неускладнених гострих ІСШ. Її ефективність не поступається такій антибіотикотерапії, особливо в разі порівняння необхідності додаткового лікування антибіотиками.

2. Терапевтичний ефект фітопрепарату можна пояснити іншими терапевтичними ефектами, крім антибактеріального. Його складники перешкоджають адгезії патогенних мікроорганізмів в урогенітальному тракті, чинять спазмолітичну, сечогінну, антиоксидантну, протизапальну й антиноцицептивну дію.

3. Прийом фітозасобів не змінює бактеріального складу мікробіому кишечнику, що підтверджує їхню мікробіотично-зберігальну дію та потенційно попереджує розвиток ускладнень.

За матеріалами: Nausch B., Bittner C.B., Höller M. et al. Contribution of Symptomatic, Herbal Treatment Options to Antibiotic Stewardship and Microbiotic Health. Antibiotics 2022, 11, 1331. https://doi.org/10.3390/antibiotics11101331

Підготувала ***Юлія Котикович***

Холіну альфосцерат і нейроваскулярний юніт: нові обґрунтування клінічного застосування

Холіну альфосцерат (α-гліцерил-фосфорилхолін, α-GPC) – фізіологічний попередник ацетилхоліну, виявлений у складі головного мозку, що вже кілька десятиліть успішно застосовують для лікування уражень мозку різної етіології. Основними клінічними показаннями для призначення α-GPC є лікування первинних і вторинних когнітивних порушень (наприклад, деменції, постінсультні порушення), а також черепно-мозкових травм у гострому періоді. Важливу роль у патогенезі та відновленні за цих патологій відіграє нейроваскулярний юніт (НВЮ) – анатомо-функціональна одиниця головного мозку, що складається з ендотелію, гліальних клітин і нейронів. В останніх дослідженнях продемонстровано, що позитивні ефекти на НВЮ є одним із механізмів дії α-GPC.

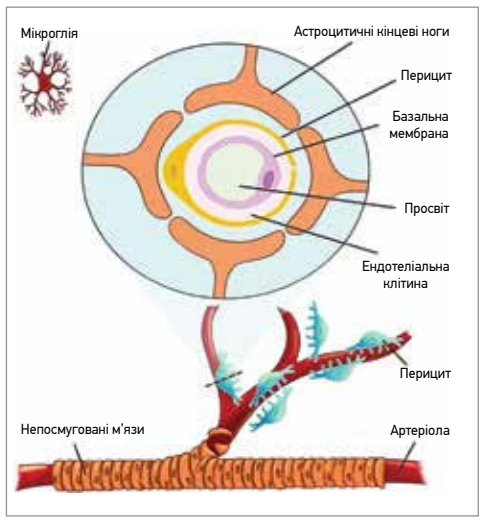


Рис. Елементи НВЮ

Що таке НВЮ?

НВЮ (рис.) – це комплекс, що складається з нейронів, гліальних і судинних клітин, відповідає за інтеграцію змін у кровопостачанні з підвищенням або зниженням активності нейронів (Kim, Filosa, 2012). Судинні компоненти НВЮ включають ендотеліальні клітини, перицити і гладком'язові клітини судин, тоді як гліальні клітини містять астроцити, мікроглію та олігодендроглію. Кожен елемент тісно й взаємопов'язаний, що створює комплексну анатомічну та функціональну систему контролю церебрального кровотоку (Abbott, Friedman, 2012). Ацетилхолін і його попередник α-GPC відіграють активну роль у регуляції НВЮ. Ці молекули чинять захисну дію і запобігають загибелі нейронів, активації мікроглії, порушенню гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), подальшому неврологічному ушкодженню (Inazu, 2019).

НВЮ підтримує оптимальне функціонування мікросередовища мозку, сприяючи виживанню нейронів та обробці інформації шляхом регулювання проникності ГЕБ і церебрального кровотоку. Ушкодження НВЮ спричиняє збій у роботі ГЕБ та порушення церебрального кровообігу, що може відповідати патофізіології нейродегенеративних захворювань. За такого стану надходження до мозку кисню та поживних речовин зменшується, як і елімінація нейротоксичних речовин (Sweeney et al., 2018). Щільні та міцні міжклітинні з'єднання мають вирішальне значення для контролю проникності ендотелію і допомагають підтримувати нормальну фізіологічну функцію мозку, обмежуючи надходження макромолекул, токсинів, небезпечних патогенів (Daneman, Prat, 2015).

Значення порушень НВЮ при поширених захворюваннях головного мозку

НВЮ відіграє провідну роль у патофізіології ішемічного інсульту завдяки впливу на ГЕБ, запальну імунну відповідь, виживанню нейронів та нейроваскулярному відновленню. Фармакотерапія, спрямована на НВЮ, сприяє реканалізації та покращує прогноз після інсульту (Wang et al., 2021).

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) викликає тривалі структурні й функціональні зміни НВЮ, які спричиняють посттравматичну нейродегенерацію (Zhou et al., 2020). Для попередження цих змін одного впливу на нейрони (т. зв. чиста нейропротекція) недостатньо, адже необхідна захисна дія на всі клітини НВЮ (Lok et al., 2015).

При нейродегенеративних захворюваннях, як-от хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, судинна деменція та когнітивні дисфункції іншого ґенезу, відбувається порушення цілісності ГЕБ, мозкового кровотоку, виведення нейротоксинів – процесів, за які відповідає НВЮ (Yu et al., 2020; Nelson, 2022). Через це НВЮ розглядають як перспективну терапевтичну мішень для препаратів, які мають здатність впливати на всі його складові.

Позитивні ефекти α-GPC на НВЮ

Вплив на нейрони

В низці експериментальних досліджень вивчали здатність α-GPC попереджувати зміни нейронів при цереброваскулярних захворюваннях (Tomassoni et al., 2006, 2012; Tayebati et al., 2009, 2015). α-GPC забезпечував підвищення рівня вільного холіну і фосфоліпідів для синтезу ацетилхоліну та відновлював компоненти мембрани нервових клітин. Крім того, α-GPC підвищував рівень ацетилхоліну і його вивільнення в гіпокампі – частині головного мозку, що бере участь у формуванні емоцій та консолідації пам'яті (Sigala et al., 1992; Amenta et al., 2006). Ці доклінічні дані пояснюють позитивні результати клінічних досліджень, у яких α-GPC застосовували при деменції у дорослих (Amenta et al., 2020).

У дослідженні Jeong Yu і співавт. (2022) призначення α-GPC протидіяло підвищенню рівня гормонів стресу, зменшувало втрату слуху та запобігало ушкодженню нейронів. Автори вважають, що цей ефект пов'язаний зі збільшенням холінацетилтрансферази та зменшенням нейрозапалення.

Вплив на астроцити

У НВЮ астроцити (астроглія) відіграють важливу роль у трофіці, підтримці та захисті нейронів, збереженні цілісності ГЕБ (Han et al., 2022). Астроцити огортають кровоносні судини кінцевими ніжками й опосередковують передання і рух молекул між нейронами та кровоносними судинами. В культурах астроцитів додавання α-GPC у різних концентраціях забезпечувало підвищення активності трансглутамінази – ферменту, необхідного для нормального функціонування цих клітин (Bramanti et al., 2008). У дослідженнях *in vivo* α-GPC зменшував астрогліоз і запобігав втраті нейронів (Tomassoni et al., 2006).

Вплив на мікроглію

Мікроглія – головні імунні клітини центральної нервової системи (ЦНС), схожі на периферичні макрофаги. α-GPC чинить протизапальні ефекти, запобігає надмірній активації мікроглії й відкладанню трансферину – амілоїдогенного білка, що бере участь у вікових когнітивних порушеннях (Kim J.H. et al., 2018; Matsubara, et al., 2018).

Вплив на ендотеліальні клітини та перицити

Важливою функцією ендотеліоцитів є виведення з ЦНС метаболітів і нейротоксичних субстанцій. Своєю чергою, перицити, котрі «огортають» ендотеліальні клітини, є ключовою ланкою ГЕБ, регулюють кровоток на капілярному рівні. В експериментальних дослідженнях було доведено, що холіновмісні фосфоліпіди підтримують тісні контакти між ендотеліоцитами і перицитами, підвищують рівні стовбурових клітин – попередників ендотеліоцитів, чинять нейропротекторний ефект у разі мозкової ішемії (Gutiérrez-Fernández et al., 2012).

Результати застосування α-GPC: приклади клінічних досліджень

L. Parnetti та співавт. (2001) проаналізували результати 13 клінічних досліджень за участю пацієнтів із гострим інсультом або із транзиторною ішемічною атакою. Призначення α-GPC покращувало функціональний стан і когнітивні функції, зменшувало неврологічний дефіцит і добре переносилося.

В італійському багатоцентровому дослідженні пацієнтам, які перенесли інсульт (n=2044), призначали α-GPC спочатку внутрішньом'язово в дозі 1000 мг/добу протягом 28 днів, потім перорально по 400 мг 3 р/добу протягом 5 міс. Тривале спостереження показало позитивний вплив на когнітивні функції та інші показники неврологічного статусу. Значне зменшення когнітивних порушень було виявлено в 71% пацієнтів. Відзначено хорошу переносимість препарату та низьку частоту побічних ефектів – лише в 2,14% випадків (Barbagallo Sangiorgi G. et al., 1994).

Ефективність α-GPC при легких або помірних когнітивних порушеннях було продемонстровано в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні De Jesus Moreno Moreno (2003). Застосування α-GPC (1200 мг/добу протягом 180 днів) значно сповільнювало погіршення когнітивних функцій. α-GPC достовірно покращував усі оцінювані параметри – бали за шкалою оцінки психічного статусу (MMSE), шкалою оцінки геріатричної депресії (GDS), шкалою для аналізу поведінки (ADAS-Behav), шкалою загального клінічного враження (CGI) та кінцеві значення за шкалою ADAS-Total, тоді як у групі плацебо вони залишалися незмінними або погіршувалися.

У пацієнтів із ЧМТ різного ступеня тяжкості використання α-GPC у комплексній терапії дозволило досягти помітного поліпшення в когнітивній та психоемоційній сферах, що виражалося в підвищенні продуктивності, концентрації й стійкості уваги, зниженні рівня тривоги (Куцемелова І.Б. і співавт., 2016).

Гліатилін від компанії Italfarmaco – оригінальний італійський препарат α-GPC, що випускається у формі капсул і розчину для ін'єкцій. Основними показаннями для призначення Гліатиліну є гострий період тяжкої ЧМТ, вікові мозкові зміни та вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні й вторинні порушення розумової діяльності в людей літнього віку, котрі характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації, а також змінами в емоційній сфері й сфері поведінки (емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища, псевдомеланхолія в людей літнього віку).

Останні дослідження доводять, що Гліатилін позитивно діє на всі компоненти НВЮ, отже, є патогенетичним засобом із комплексною нейропротекторною дією.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

Управління болем і запаленням у разі захворювань опорно-рухового апарату: час змін?

Гостре запалення – це універсальна біологічно виправдана адаптивна реакція організму, спрямована на знищення (елімінацію) шкідливого чинника (антигена) та ліквідацію спричинених ним змін у тканинах. Порушення перебігу цього процесу може призвести до неоптимальних результатів. Для втамуваня болю та запалення часто застосовуються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Зазначені препарати швидко усувають симптоми запалення та мають потенційну цінність у розриві больового циклу, проте їх використання може зумовлювати шкідливе маскування болю, перешкоджати загоєнню тканин, спричиняти хронізацію запального процесу. Потенційно серйозні побічні ефекти НПЗЗ добре встановлені. Наразі є великий інтерес до потенційного переходу від пригнічення запалення до його розрішення, тобто завершення фізіологічним шляхом із повним відновленням структури та функції пошкодженої тканини, в рамках нової галузі наукових досліджень, яка називається «резолюційна фармакологія» (resolution pharmacology).

Гомеостаз у разі болю та запалення

Підтримання гомеостазу тканин, загоєння та відновлення функції під час запального процесу включають як прозапальну фазу, так і фазу розсмоктування (резолюції). Останні дослідження свідчать про складний, жорстко регульований процес, коли обидві фази починаються після травми чи інфекції, а потім перебігають паралельно, а не як лінійна послідовність кроків. Було припущення, що «початок програмує кінець», коли запальні клітини, залучені до активної фази запалення, зазнають функціональної реполяризації, а потім сприяють початку розсмоктування.

Багато прозапальних медіаторів можуть одночасно ініціювати програму активного розсмоктування. При пошкодженні тканини прозапальні макрофаги вивільняють медіатори, зокрема цитокіни, лейкотрієни та простагландини (наприклад, простагландин PGE2). Вони зумовлюють збільшення кровотоку, мікросудинну проникність і набряк. Поліморфноядерні нейтрофіли (ПМН) швидко проникають через капіляри, поглинають і розкладають патогени. Стадія розсмоктування ініціюється під час запалення апоптотичними ПМН, що вивільняють спеціалізовані медіатори SPM (specialized pro-resolving mediators), які пригнічують подальшу міграцію. Потім макрофаги поглинають апоптичні нейтрофіли (ефероцитоз), перетворюючи їх на макрофаги фази розсмоктування.

Перемикання фенотипу макрофагів із прозапального на протизапальний сприяє імунній толерантності після розсмоктування та запобігає автоімунним процесам. Подібним чином зміна фенотипу нейтрофілів призводить до перепрограмування на протизапальний тип, що спричиняє зворотну міграцію нейтрофілів.

Усі ці процеси сприяють відновленню гомеостазу тканин і поверненню до нормального функціонування. Цікаво, що нещодавно було виявлено наступну фазу, яка виникає після зникнення запалення, вона включає третю хвилю лейкоцитів. Ідентифікація цих взаємопов'язаних етапів загоєння та медіаторів надає дослідникам нові терапевтичні можливості.

Показання, дія та ризики НПЗЗ

НПЗЗ широко рекомендуються для короткочасного лікування болю та симптомів остеоартриту (ОА). Основним механізмом їхньої дії є інгібування каскаду арахідонової кислоти, зокрема ізоферментів циклооксигенази (ЦОГ) 1 і 2, що перешкоджає утворенню медіаторів запалення, у тому числі пророзрішуючих. Тому застосування НПЗЗ може призвести до хронізації запального процесу.

НПЗЗ можуть стати в нагоді за наявності сильного гострого больового синдрому на тлі вираженого запалення. При цьому відомо, що близько 2% людей гіперчутливі до подібних препаратів. НПЗЗ спричиняють небажану токсичну дію на систему травлення, серцево-судинну систему, нирки. Особливо небезпечним є такий вплив на організм людей із груп ризику: дітей та осіб літнього віку. Однак багато медичних працівників не усвідомлюють важливості дози, способу введення, тривалості лікування, віку пацієнта та взаємодії ліків. Як наслідок, можуть бути не враховані всі ризики й переваги. Зокрема, часто не зважають, що широко доступні НПЗЗ, як-от ібупрофен і диклофенак, утричі підвищують ризик виникнення інсульту. Диклофенак також у 4 рази збільшує смертність від серцево-судинних захворювань, водночас подвоюючи смертність від різних причин. Призначення селективних інгібіторів ЦОГ-2 справді знижує ризик шлунково-кишкових розладів, але їх використання було затьмарене досвідом із рофекоксибом, що призвів до серйозних серцево-судинних подій.

Дія НПЗЗ може перешкоджати відновленню кісток і сухожиль, що призводить до невдалого загоєння в місці пошкодження та підвищеного ризику ретравматизації.

В експериментальному дослідженні, опублікованому 2018 року Sauerschnig і співавт., селективні інгібітори ЦОГ-2 спричиняли порушення загоєння сухожиль, послаблювали механічну стабільність і знижували вміст PGE2 у синовіальній рідині. Perry та співавт., проаналізувавши рентгенограми пацієнтів, помітили зв'язок між регулярним застосуванням НПЗЗ та прогресуванням ОА колінного суглоба.

На відміну від вищезазначеного, систематичні огляди приблизно того самого часу Duchman і співавт., Ghosh і співавт. та Constantinescu та співавт. дійшли висновку, що немає достатніх доказів за чи проти НПЗЗ після гострої травми, доцільність їх використання має визначатися в кожному конкретному випадку. Проте вибір препарату може бути важливим у світлі даних Sauerschnig і співавт. стосовно того, що селективні інгібітори ЦОГ-2 можуть негативно впливати на загоєння м'яких тканин після хірургічного втручання як у тварин, так і в людей.

Наявні підходи до лікування болю можуть виявитися помилковими. Нещодавнє багатоцентрове клінічне дослідження свідчить про те, що лікування гострого запалення за допомогою НПЗЗ може бути контрпродуктивним для довгострокових результатів серед хворих на біль у попереку. Parisien і співавт. проаналізували транскриптоми в клітинах периферичного імунітету 98 пацієнтів із гострим болем у попереку. Зникнення болю через 3 міс було пов'язане з тисячами динамічних транскрипційних змін, але жодних змін не виявлено в тих, хто мав постійний біль.

Інші підходи до нехірургічного лікування захворювань ОРА

Лікування захворювань опорно-рухового апарату (ОРА) ускладнюється неповним розумінням патофізіологічних процесів і механізмів дії багатьох сучасних методів терапії.

Відпочинок, лід, стиснення та підняття (Rest, Ice, Compression and Elevation – RICE) є традиційними стратегіями після травми кінцівки. Їх можна доповнити вправами на розтяжку, відновлення амплітуди рухів та ізометричними вправами, а також програмою підтримки фізичної форми.

Парацетамол корисний для лікування легкого та середнього ступеня гострого / загострення хронічного болю або лихоманки, але не має протизапальної дії. Вважається, що він діє централізовано, пригнічуючи ЦОГ-2 і канабіноїдні рецептори в мозку. Хоча загалом вважається безпечним у рекомендованих дозах, огляд Національного інституту здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) показує, що парацетамол має «низьку ефективність» при ОА.

На вищій сходинці болю опіоїди мають потужний центральний болезаспокійливий і седативний ефекти, але пов'язані з такими побічними явищами, як сонливість і закреп. За тривалого застосування існує ризик звикання, й опіоїди самі по собі можуть бути менш ефективними для лікування хронічного болю з ушкодженнями ОРА чи без них, аніж неопіоїдні засоби.

Кортикостероїди в таблетках або ін'єкціях широко застосовуються при невиліковних хворобах ОРА й ревматичних захворюваннях. Їхня швидка протизапальна та знеболювальна дія опосередковується активацією глюкокортикоїдних рецепторів і пригніченням метаболізму в клітинах запалення. Кортикостероїди уповільнюють загоєння й зумовлюють місцеву атрофію тканин, а за тривалого застосування можуть призвести до остеопорозу, гіпертензії, діабету, збільшення ваги та схильності до інфекцій. ОА колінного і тазостегнового суглобів є поширеною проблемою, для котрої поодинокі внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів вважаються безпечними й ефективними для короткочасного полегшення болю та покращення функції. Однак існує ризик, що повторні ін'єкції можуть призвести до хондротоксичності та прискореної втрати хряща.

Для пацієнтів із ревматичними захворюваннями тривале лікування протиревматичними засобами, як-от метотрексат, гідроксихлорохін і сульфасалазин, допомагає полегшити біль і запалення шляхом загального

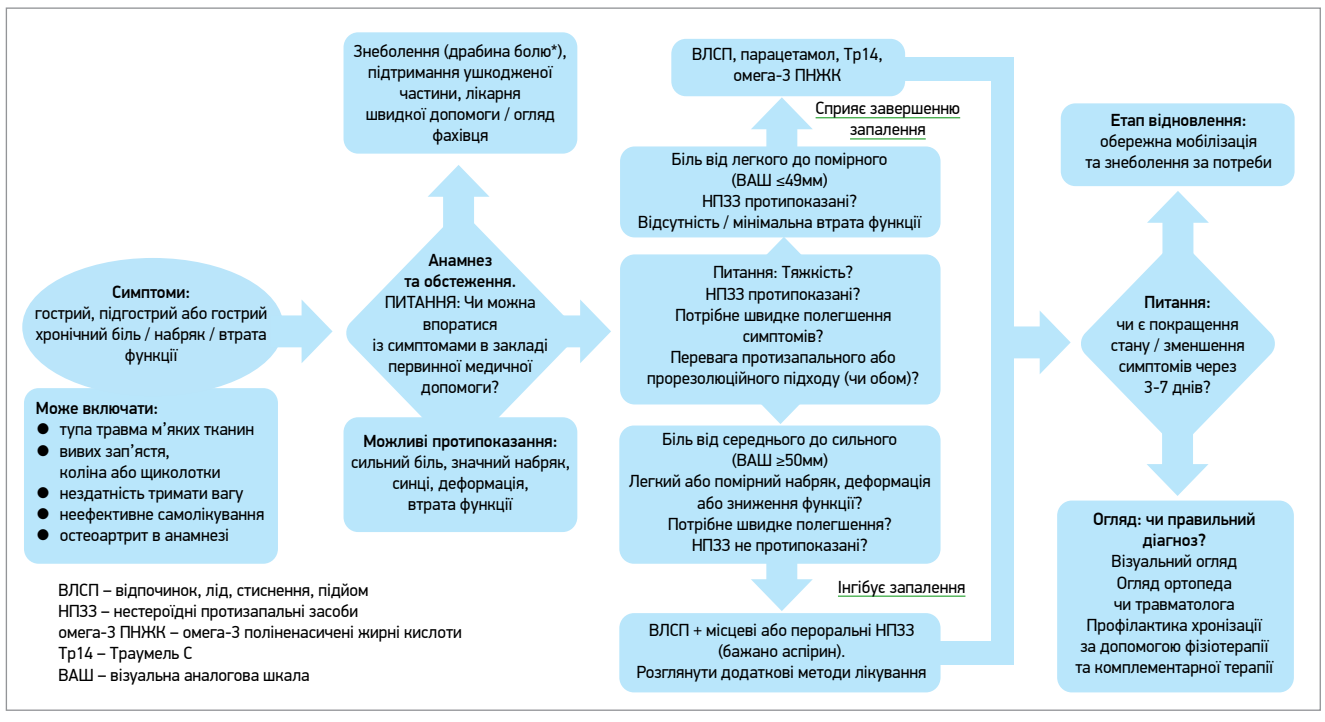


Рис. Прорезолюційний підхід до ведення болю і запалення, пов'язаних із захворюваннями ОРА

Примітка. «Драбина болю» Всесвітньої організації охорони здоров'я класифікує біль за ступенем тяжкості та рекомендує серію чимраз потужніших знеболювальних кроків залежно від реакції.

пригнічення імунної системи. Якщо таке лікування спричиняє ускладнення, може бути показаний перехід на біопрепарати та біосиміляри, які зменшують запалення шляхом дії на певні клітини й білки. Побічні ефекти від використання імунодепресантів є поширеними та потенційно небезпечними для життя, а деякі нові препарати є дорогими.

Тобто поточне лікування захворювань ОРА є різним за ефективністю, але завжди з потенційними серйозними побічними ефектами.

Прорезолюційна терапія та прорезолюційні препарати

Наразі є великий інтерес до лікування запальних захворювань за допомогою підходу, спрямованого на вирішення проблеми «в зародку». Вже зареєстровано близько 1100 патентів на потенційні ліки, що сприяють оздоровленню, і щонайменше 13 великих фармацевтичних компаній виділяють ресурси на цю галузь.

Прорезолюційний підхід передбачає посилення або стимуляцію чинників, необхідних для усунення спонукального стимулу, послаблення прозапальної сигналізації та стимулювання кліренсу лейкоцитів. Центральними для цього є SPM, які в низьких дозах впливають на специфічні імунні рецептори та ноцицептори, обмежуючи біль і запалення залежно від часу.

Наведений на рисунку алгоритм прорезолюційної терапії на етапі первинної медичної допомоги для гострого, підгострого або загострення хронічного болю при хворобах ОРА особливо важливий для пацієнтів із легкими та помірними симптомами, коли є бажання уникнути або доповнити дію НПЗЗ.

Оскільки SPM є ліпідними медіаторами, біосинтезованими з ω_3-жирних кислот, є інтерес до ефектів відповідних добавок, уживання котрих може збільшити ендогенні рівні SPM і запобігти болю та запаленню при таких захворюваннях, як ревматоїдний артрит і діабетична нейропатія.

Траумель С – природний засіб, що складається з 14 компонентів, розроблений приблизно 60 років тому. Він зареєстрований як комплексний гомеопатичний препарат, який має потужну доказову базу щодо ефективності та безпечності.

Наприклад, було показано, що він пригнічує секрецію цитокінів IL-1β, TNF та IL-8 у стані спокою, а також в активованих імунних клітинах. Порівняно з НПЗЗ Траумель С здатний модулювати різні запальні процеси. Диклофенак, наприклад, пригнічує ЦОГ-2, а отже, вироблення PGE2. Траумель С не пригнічує індукцію ЦОГ-2, що забезпечує нормальну активацію залежних від ЦОГ/5-ліпоксигенази шляхів на ранній стадії запалення.

Використовуючи модель мишачого перитоніту, Jordan і співавт. продемонстрували, що Траумель С сприяє біосинтезу SPM і залученню лейкоцитів і макрофагів, потрібних для очищення апоптичних PMN і «клітинного сміття» шляхом ефероцитозу. Результатом є скорочення індексу розсмоктування, що сприяє швидшому зникненню запалення.

Ці висновки підтверджуються Laurent і співавт., які продемонстрували, що Траумель С знижує рівні мРНК у шляху синтезу лейкотрієнів у моделі рани мишей, що може пояснити деякі з його протизапальних властивостей. Окрім того, Траумель С зумовив транскриптомні зміни в клітинах, присутніх у рані. Це відображає підвищений рівень регуляторних Т-клітин, виявлених у ранах, оброблених Траумелем С.

Ще один цікавий висновок цієї роботи полягає в тому, що механізми дії диклофенаку та Траумелю С відрізняються залежно від стадії запалення. Хоча на початкових етапах відбувається приблизно 50% перекриття, процеси, на які вони діють, потім розходяться. Laurent і співавт. виявили, що спільні молекулярні шляхи, які включають позаклітинний матрикс, уроджений імунітет, міграцію клітин і запалення, зазнають впливу диклофенаку відразу після травми. Введення Траумелю С дало ефект на пізніших стадіях загоєння рани.

Інші попередні доклінічні дані також указують на те, що Траумель С модулює сигнальні шляхи та поведінку багатьох типів імунних клітин, що сприяє зникненню запалення.

Рандомізовані клінічні випробування й обсерваційні дослідження загалом підтверджують ефективність і безпеку Траумелю С для лікування різних захворювань ОРА, включаючи гострі розтягнення зв'язок гомілковостопного суглоба, тендинопатію, епікондиліт і ОА колінного суглоба (в поєднанні з Zeel T). Виявляється, він такий же ефективний, як пероральні НПЗЗ у гострому стані. Подальші дослідження можливого ефекту Траумелю С у людей, здійснені Muders і співавт., виявили, що він може обмежити пошкодження м'язів, спричинене фізичними вправами, модулюючи певні сигнали, що регулюють запалення.

Висновки

НПЗЗ і кортикостероїди міцно закріплені в терапевтичному арсеналі більшості клініцистів. Вони є ефективними препаратами, але протипоказані за наявності певних супутніх захворювань.

Багато пацієнтів віддали б перевагу альтернативному підходу, зваживши ризики та вигоди. Якщо медичний працівник або пацієнт націлені на запобігання/зменшення хронізації запалення, застосування препарату Траумель С буде вдалою альтернативою НПЗЗ.

Він не має будь-яких значних побічних ефектів і може використовуватися окремо або в поєднанні з іншими методами лікування.

Перевагою застосування мультитаргетного засобу Траумель С також є можливість зменшення дози ліків, що призначаються разом, а отже, мінімізація їхніх побічних ефектів.

За матеріалами: Wolfarth B., Speed C., Raymuev K., Vanden Bossche L. & Migliore A. Managing pain and inflammation associated with musculoskeletal disease: time for a change? Current Medical Research and Opinion, 2022; 38: 10, 1695-1701. DOI: 10.1080/03007995.2022.2108618.

Підготувала ***Олена Костюк***

ДАЙДЖЕСТ НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Швидка відповідь на ведолізумаб у пацієнтів без досвіду лікування біологічними препаратами

Ретроспективний аналіз даних рандомізованих контрольованих досліджень ведолізумабу проти плацебо в дорослих пацієнтів із виразковим колітом (ВК) (n=374) або ХК (n=784) був проведений з метою порівняння часового перебігу клінічної відповіді на ведолізумаб у хворих, які раніше отримували або не отримували лікування антагоністами TNF.

Результати

У пацієнтів із ВК (у загальній групі та в підгрупі без досвіду терапії антагоністами TNF) значно більшим відсотком осіб, які отримували ведолізумаб, було досягнуто попередньо визначеного комплексного бала симптомів на 2-му, 4-му, 6-му тиж порівняно з тими, хто отримував плацебо. У хворих із ХК, котрі раніше не приймали антагоністів TNF, значно більшим відсотком пацієнтів, які отримували ведолізумаб, було досягнуто попередньо визначеного бала на 2-му та 4-му тиж порівняно з тими, хто одержував плацебо. Серед пацієнтів із ВК, що отримували ведолізумаб, 19,1% із загальної групи та 22,3% з тих, хто раніше не отримував антагоністів TNF, досягли сумарної оцінки ректальної кровотечі 0 і частоти випорожнень ≤1 на 2-му тиж порівняно з 10 і 6,6% відповідно в групі плацебо. Серед хворих із ВК, які раніше не застосовували антагоністів TNF, 15,0% учасників групи ведолізумабу досягли середньодобового загального показника болю в животі ≤1 та частоти рідких випорожнень ≤3 на 2-му тиж (порівняно із 7,9% у групі плацебо), а 23,8% учасників групи ведолізумабу мали такі самі показники до 4-го тиж (порівняно з 10,3% при застосуванні плацебо).

Висновки

Ведолізумаб значно полегшив симптоми ВК і ХК, про які повідомляли пацієнти, вже на 2-му тиж лікування; водночас покращення тривало ще протягом перших 6 тиж, особливо коли ведолізумаб призначали як біологічний препарат першого ряду терапії.

Джерело: Feagan B.G. et al. Rapid Response to Vedolizumab Therapy in Biologic-Naive Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan; 17 (1): 130-138.e7.

Реанімація в польових умовах сторонніми спостерігачами збільшує виживання при раптовій зупинці серця, пов'язаній зі спортом

Як свідчать результати дослідження науковців із Паризького університету (Франція), рівень виживаності після зупинки серця, пов'язаної зі спортом, за останні 12 років зріс майже втричі. Значною мірою це пояснюється збільшенням використання автоматизованих зовнішніх дефібриляторів і серцево-легеневої реанімації.

Протягом останніх років французькі експерти просувають упровадження стратегій зменшення тягаря зупинки серця, пов'язаної зі спортом. Так, 2007 року у Франції на законодавчому рівні ухвалено норму, яка дозволяє неспеціалістам використовувати автоматизовані зовнішні дефібрилятори.

На основі даних Французького національного інституту охорони здоров'я та медичних досліджень учені оцінювали динаміку захворюваності, догоспітальне ведення та виживаність при виписці зі стаціонару після зупинки серця, пов'язаної зі спортом. Під наглядом протягом 6 послідовних дворічних періодів між 2005 та 2018 рр. перебували особи віком від 18 до 75 років.

Дослідження виявило 377 випадків зупинки серця, пов'язаної зі спортом, у тому числі 20 – у молодих спортсменів (5,3%). Решта мала місце в прихильників оздоровчих видів спорту із середньої вікової категорії. Не було виявлено суттєвих відмінностей у середньому віці жертв, частці чоловіків і поширеності захворювань серця в анамнезі (медіана віку хворих становила 49,6 року; 95,2% – чоловіки). Причини виникнення зупинки серця, пов'язаної зі спортом, були визначені в 61% випадків і включали ішемічну хворобу серця (68,7%), неішемічні структурні захворювання серця (16,9%), патології провідної системи серця (9,6%).

Протягом останнього дворічного періоду спостереження було виявлене різке збільшення застосування серцево-легеневої реанімації сторонніми спостерігачами (94,7% за останній період vs 34,9% на першій стадії) та використання автоматизованих зовнішніх дефібриляторів (28,8 і 1,6% відповідно). З-поміж 54,4% випадків зупинки серця, які сталися в спортивних закладах, рівень серцево-легеневої реанімації досяг 97,9% за останні 2 роки порівняно з 50% на початку дослідження. Використання автоматизованих зовнішніх дефібриляторів досягло 34,9% протягом останнього періоду дослідження порівняно з 3,1% спочатку. Загальна виживаність після виписки зі стаціонару становила 66,7% за останній дворічний період, натомість у перший період – лише 23,8%.

Дослідники переконані, що ключем до поліпшення виживаності після раптової зупинки серця, пов'язаної зі спортом, є обізнаність, і клініцисти можуть відіграти певну роль, інформуючи пацієнтів про те, як розпізнати раптову зупинку серця та як зарадити, якщо вона станеться на очах. Своєю чергою, люди мають знати, що при появі болю або дискомфорту в грудях слід звернутися до лікаря, перш ніж відновити заняття спортом.

Джерело: www.medscape.com

Сечова кислота: фізіологічні функції та патогенетичний потенціал

М.В. Федін

9-10 березня за сприяння Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки (м. Київ), ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (м. Київ), БО «Національний нирковий фонд України» (м. Київ) в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція «Готуємося до несподіванок. Підтримуємо найбільш вразливих». Захід присвятили Всесвітньому дню нирки, що має на меті привернути увагу світової спільноти до найактуальніших проблем в урології та нефрології, висвітлити нові можливості лікування і профілактики в онконефрології, трансплантології, обговорити між експертами й глядачами сучасні аспекти вакцинації у великої когорти урологічних хворих. Досить цікавою виявилася доповідь доцента кафедри педіатрії Одеського національного медичного університету, кандидата медичних наук Максима Володимировича Федіна щодо основних функцій та патогенетичної ролі сечової кислоти (СК).

Еволюційна роль СК для виживання

На початку своєї доповіді спікер зазначив, що зміни метаболізму СК мали важливе значення для еволюційного розвитку людини та її адаптації до глобальних кліматичних умов. Вони сягають далекої доісторичної епохи міоцену (11-28 млн років тому), коли Африку населяли т. зв. проконсули – пращури людини та вищих приматів. Клімат тоді був вологим і теплим, нагадував кліматичні умови сучасної Амазонії. У зв'язку з поступовою зміною клімату до глобального похолодання еволюційно закріпилися важливі мутації у генах, що відповідають за синтез урикази у ссавців (An31) та деградацію СК до більш розчинної форми алантоїну. Ці зміни спричинили повне виключення урикази з ланки ферментної системи та суттєве зростання рівня СК у сироватці крові. Загалом аналіз An19/22 нащадків виявляв прогресивне ступінчасте зниження активності урикази від останнього загального предка ссавців (≈90 млн років) до останнього загального предка мавп (≈20 млн років). Незважаючи на те що низька розчинність СК підвищує смертність у результаті виникнення подагри, уролітіазної нефропатії, така мутація була важливою і надала низку еволюційних переваг. Відповідь приховано в складних біохімічних процесах. При вживанні значної кількості фруктози, що метаболізується до СК, виснажуються запаси АТФ і виникає мітохондріальний окислювальний стрес. Цей патогенетичний механізм стимулює ліпогенез, сприяє розвитку резистентності до інсуліну, перенаправляючи глюкозу з інсулінозалежних м'язів до мозку, де первинно інсулін не потрібен для засвоєння глюкози. Пригнічення урикази зумовлює метаболічний синдром (МС) і подвоює накопичення жирів за рахунок тієї самої кількості фруктози. Крім того, сама СК стимулює фруктокіназу та прискорює метаболізм фруктози, подвоюючи накопичення жирів і нової СК. Такі механізми дозволяли організму предків синтезувати максимально можливу кількість жиру з доступних фруктів, підтримувати роботу головного мозку та забезпечували перевагу у виживанні. Однак, незважаючи на оновлення метаболізму, цього було недостатньо для існування в кліматі, що погіршувався. Етанол, який накопичувався в опалих і гниючих фруктах, в організмі людини зменшував активність накопичуваних жирів, ферментів і спричиняв інтоксикацію організму. Тоді ж відбувалася друга мутація в алкогольдегідрогеназі класу IV (ADH4), яка зумовила 40-кратне збільшення здатності окислювати етанол і ферментувати продукти споживання. Гіперурикемія виникала внаслідок того, що етанол стимулював перетворення глюкози на фруктозу, забезпечуючи додатковою енергією та СК, посилював деградацію аденінових нуклеотидів, підвищував рівень молочної кислоти в крові. Обидві мутації дозволили організму виробляти більше жиру із фруктози, щоб вижити під час зміни довкілля.

На палеодієті за достатньої фізичної активності користь від мутації у багато разів перевищувала шкоду, а хвороби сучасності, як-от ожиріння, МС тощо, якщо і спостерігалися, то лише в старечому віці, коли продовження роду не мало еволюційного значення. Яскравим прикладом цього є корінний народ Нової Зеландії – маорі, що мали найвищу в світі захворюваність на подагру (1 з 8 чоловіків). Їхня епідеміологія ілюструє важливість взаємодії генів із навколишнім середовищем і способом життя щодо розвитку гіперурикемії.

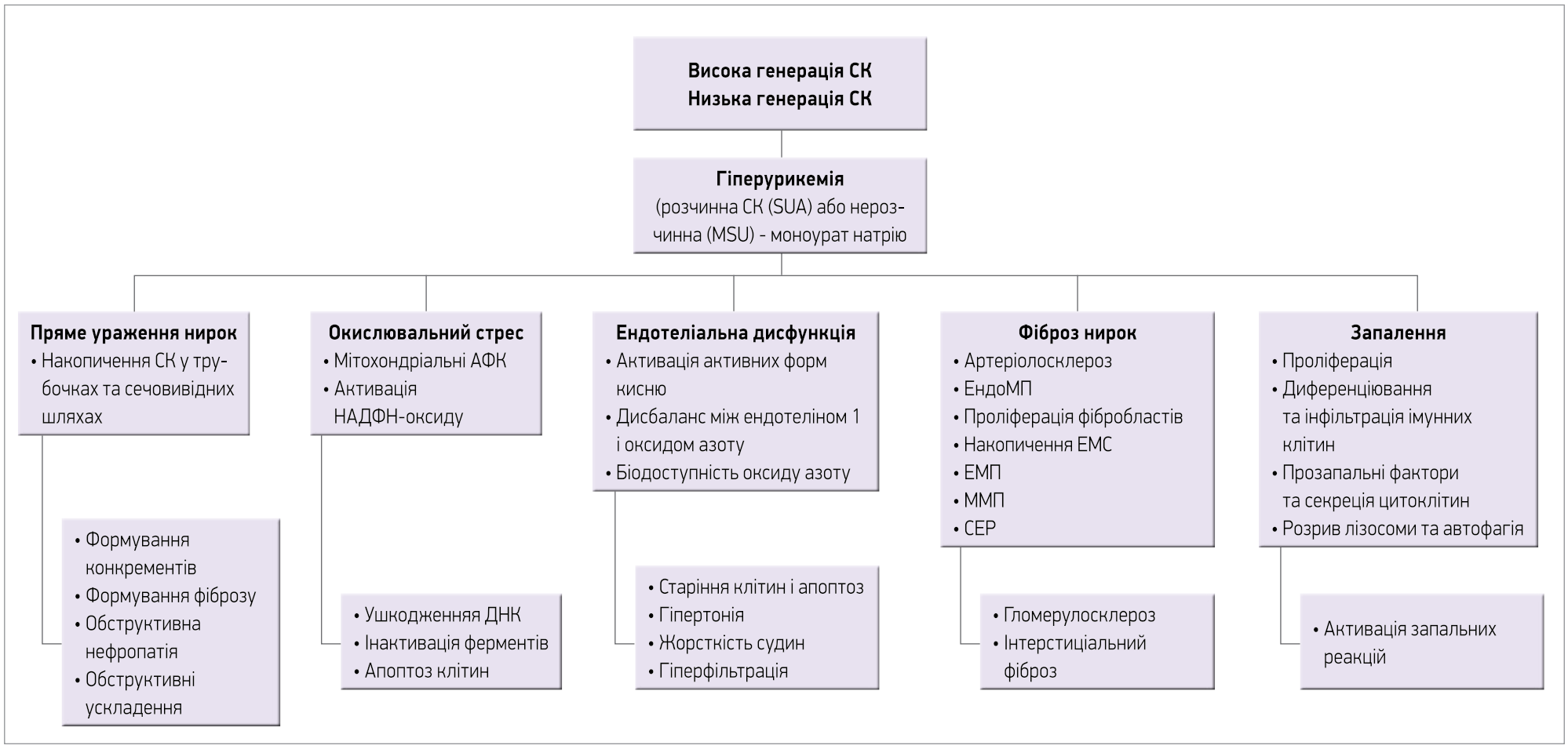


Рис. Механізми ураження нирок, спричиненого гіперурикемією

Примітки: ендоМТ – ендотеліально-мезенхімальний перехід; ЕМП – епітеліально-мезенхімальний перехід; ММП – матрична металопротеїназа; СЕР – стрес ендоплазматичного ретикулуму.

Патогенетична роль СК у розвитку подагри

Гіперурикемія є найбільшим чинником ризику розвитку подагри й експотенційно зростає у разі підвищення рівня СК у сироватці крові. Гіперурикемія може спричиняти осадження кристалів моноурату натрію (MSU), які розпізнаються як сигнали небезпеки компонентами системи вродженого імунітету – Toll-подібним рецептором (TLR)2/TLR4, тригерним рецептором, що експресується на мієлоїдних клітинах (TREM), тощо. Відбуваються поглинання MSU фагоцитувальними клітинами, активація інфламасоми NALP3 за допомогою вивільнення IL-1β із клітин, активація ендотеліального рецептора IL-1β типу 1 (IL-1R). Прозапальні медіатори, в т. ч. IL-8, вивільняють потужний хемокін для рекрутування нейтрофілів до осередку запалення. Це запускає імунну відповідь і спричиняє загибель клітин. Однак подагра розвивається не в усіх людей із високим рівнем СК, що пов'язано з мутаціями ниркових переносників уратів та способом життя пацієнтів, адже, за історичною довідкою, до XVIII ст. серед маорі немає згадок про подагру. Після запровадження дієти з високим умістом жирного м'яса, значної кількості вуглеводів, алкоголю на початку X ст. серед них розвинулася справжня епідемія ожиріння та подагри.

СК – фактор ризику МС

МС – комплекс клінічних, метаболічних та гормональних порушень, що зумовлює зміни обміну речовин, серцево-судинні захворювання (ССЗ), інфаркт, інсульт, цукровий діабет (ЦД) 2 типу і є одним із головних факторів ризику за порушення обміну СК. Інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння, симптоми артеріальної гіпертензії (АГ) прямо чи опосередковано залежать від рівня СК у крові. Біохімічні процеси, що допомагали вижити 10 млн років тому, на сьогодні в комбінації із сучасним способом життя та харчування спричиняють серйозні проблеми й загибель пацієнтів. У клінічному дослідженні, опублікованому в Американському медичному журналі, спостерігали за поширеністю МС при різних рівнях СК у сироватці. Виявлено, що поширеність суттєво збільшується з підвищенням рівня СК і є вищою за наявності супутніх факторів гіперурикемії (збільшення індексу маси тіла, вживання алкоголю, гіпертонії, діабету).

СК і гіпертонія

АГ із давніх-давен була однією із ранніх асоціацій гіперурикемії, а з 1874 року увійшла в історію як хвороба Брайта. Підвищений рівень СК у крові індукує фактори росту, гормони, цитокіни, медіатори запалення, що зумовлює гіпертрофію гладком'язових клітин судин і гіпертонію. Розчинна СК спричиняє дисфункцію ендотеліальних клітин судин, мікросудинні та запальні зміни в нирках (солечутлива гіпертензія), чим змінює клітинну проліферацію й індукцію клітинного старіння, апоптозу шляхом активації ренін-ангіотензинової системи. Зниження рівня СК може позитивно вплинути на високі показники артеріального тиску.

Потужний антиоксидант

СК в організмі діє як антиоксидант. На її частку припадає 50% загальної антиоксидантної здатності організму людини. Натомість у цитоплазмі чи в кислому / гідрофобному середовищі атеросклеротичної бляшки СК перетворюється на прооксидантний агент і сприяє окислювальному стресу.

Під час проведення більшості експериментів знайдено зв'язки між підвищеним рівнем СК у сироватці крові та ССЗ, включаючи ІХС, інсульт, застійну серцеву недостатність, АГ, миготливу аритмію, а також підвищений ризик смертності внаслідок ССЗ в осіб із підтвердженим діагнозом ІХС.

Високий рівень СК може мати захисну антиоксидантну дію в разі неврологічних розладів. Метааналіз показав, що в пацієнтів із розсіяним склерозом (РС) рівень СК у сироватці крові є нижчим, ніж у здорових людей; його можна розцінювати як потенційний біомаркер. У цих хворих спостерігали зниження молекул антиоксидантів, котрих виявилося недостатньо для блокування пероксинітриту й активних форм кисню (АФК), відповідальних за деградацію мієліну, одним із яких є СК. Отже, можна дійти висновку, що в пацієнтів із подагрою ніколи не буває РС.

За даними популяційного аналізу бази даних NHANES (2022), виявлено, що СК профілактує хворобу Альцгеймера та Паркінсона. Для оцінки зв'язку між рівнем СК і когнітивною функцією проведено багатовимірний лінійний регресійний аналіз. Зазначено, що вік суттєво корелював зі зв'язком між рівнем СК і когнітивною функцією. Дослідники стверджують, що незначне підвищення рівня СК у межах норми є сприятливим для поліпшення когнітивних функцій, але низькі концентрації (<292 мкмоль/л, або 4,91 мг/дл) – потенційний фактор ризику хвороби Альцгеймера та Паркінсона.

Гіперурикемія як предиктор ЦД, ниркового фіброзу та гострого ушкодження нирок

Численні проспективні когортні дослідження показали зв'язок СК із ЦД 2 типу. Доведено, що підвищений рівень СК у сироватці крові є одним із найкращих незалежних предикторів діабету в людей середнього та похилого віку; це зазвичай передує як розвитку інсулінорезистентності, так і діабету 2 типу. Підвищений рівень СК достовірно корелює з тяжкістю альбумінурії та діабетичної ретинопатії у пацієнтів із ЦД 2 типу.

СК виявляє внутрішньоклітинні прооксидантні властивості, індукує ендотеліальну дисфункцію, що спричиняє розвиток ниркового фіброзу та гломерулосклерозу, а також порушує діяльність внутрішньоклубочкових мезангіальних клітин, зумовлює ушкодження епітеліальних клітин проксимальних канальців і збільшує ризик гострого ушкодження нирок (рис.).

Результати когортного дослідження BMC (2017) довели, що в групі з гіперурикемією ризик гострого ушкодження нирок був значно вищим порівняно з контрольною групою (відношення шансів 2,24; 95% довірчий інтервал 1,76-2,86; p<0,01). Інше дослідження, яке тривало 25 років, показало незалежний зв'язок між високим рівнем СК і термінальною стадією ниркової недостатності.

Нейропротекторна роль

Вважається, що СК відіграє важливу нейропротекторну роль; існують докази на користь того, що в пацієнтів із великим депресивним розладом (ВДР) і суїцидальними настроями рівні маркерів окисного ушкодження є підвищеними, тоді як маркери загальної антиоксидантної здатності – зниженими. Також є дані, що в хворих із суїцидами в анамнезі спостерігається низька концентрація вітамінів-антиоксидантів і каротиноїдів. Порівняно з людьми із ВДР без спроби самогубства в анамнезі рівні СК у сироватці були значно нижчими, ніж у людей із ВДР зі спробою самогубства (p<0,001). Жінки із ВДР (але не чоловіки із ним) зі спробою суїциду демонстрували нижчі рівні СК, ніж ті, хто не чинив спроби самогубства (p<0,01).

Протипухлинний імунітет і вазопротекція

СК бере участь в імунній відповіді проти багатьох паразитів, гельмінтів і допомагає в їх елімінації, посилює протипухлинний імунітет. На сьогодні СК визнано аларміном (як АТФ, IL-33), а також важливим і потужним медіатором імунних відповідей 2 типу за участю епітеліальних клітин, еозинофілів, мастоцитів. Втрата урикінази завдяки її мутації підвищує ризик зростання пухлин і метастазів. Натомість накопичення СК у пухлинних клітинах з ушкодженою ДНК індукує експресію ліганду NKG2D і виявляє протипухлинний імунітет за рахунок активації TGF-β-кінази 1. Екзогенна СК у формі MSU підвищує чутливість пухлинних клітин до знищення NK-клітинами.

Виявлення численних позитивних ефектів СК надихнуло дослідників спробувати застосувати їх у клінічній практиці. В 2015 році проведено рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження з терапії гострого ішемічного інсульту за допомогою СК як вазопротектора. Було доведено, що лікування СК удвічі перевищувало ефект плацебо та зменшувало показники зростання інфаркту в жінок, але не в чоловіків. Підвищений рівень СК у сироватці збільшує ризик рецидиву ішемічного інсульту в людей похилого віку (навіть до 433%) порівняно з контрольною групою.

Висновки

СК є життєво важливою молекулою для підтримання антиоксидантної, регенеративної активності організму, когнітивної функції мозку та роботи імунної системи за умови збереження концентрації на рівні 300 мкмоль/л. 90 млн років еволюції поступово підвищували її рівень у крові, адаптуючи людей до актуальних умов життя. Водночас відхилення концентрації у крові від норми є предиктором або індикатором багатьох захворювань, знаючи про які, можна вчасно запобігти катастрофі.

Підготувала ***Христина Воськало***

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

Антисептичні властивості повідон-йоду крізь призму сучасної реальності

Розвиток і становлення поглядів щодо застосування антисептичних заходів потребували декількох століть, протягом яких спочатку емпірично, а потім доказово були визначені ефективні антисептики: повідон-йод, хлоргексидин, спирт, полігексанід, октенідин, перекис водню, нітрат та сульфадіазин срібла, гіпохлорит натрію. Із зазначених антисептичних засобів лише три препарати потрапили до переліку життєво необхідних та надзвичайно важливих ліків, який кожні 2 роки оновлює Всесвітня організація охорони здоров'я: 22-й перегляд цього переліку містить тільки повідон-йод, хлоргексидин та етанол (WHO, 2021).

Протягом останніх декількох років, сумнозвісних всесвітньою пандемією SARS-CoV-2, знову спалахнув інтерес до антисептичних властивостей повідон-йоду, якому притаманна не лише бактерицидна, фунгіцидна та спороцидна дія, а й противірусна активність (Arefin M. et al., 2022; Cobrado L. et al., 2022). Нині велика увага до повідон-йоду в Україні пояснюється необхідністю лікування бойових травм та ушкоджень, що виникли внаслідок війни з країною-агресором. Брендовим препаратом повідон-йоду на вітчизняному ринку є Бетадин® компанії «Егіс».

Повідон-йод: що в імені тобі моєму?

Розкрити таємницю назви повідон-йоду досить просто: повна назва цього антисептика підкреслює наявність у ньому двох основних складових, перша з яких представлена вільним йодом, друга – синтетичним полімером повідоном (рис. 1), позбавленим протимікробної дії; він має лише одне завдання – стабілізує молекулу йоду у водному середовищі, підтримуючи необхідний динамічний баланс між штучною матрицею і бактерицидним йодним агентом (Gupta S. et al., 2022).

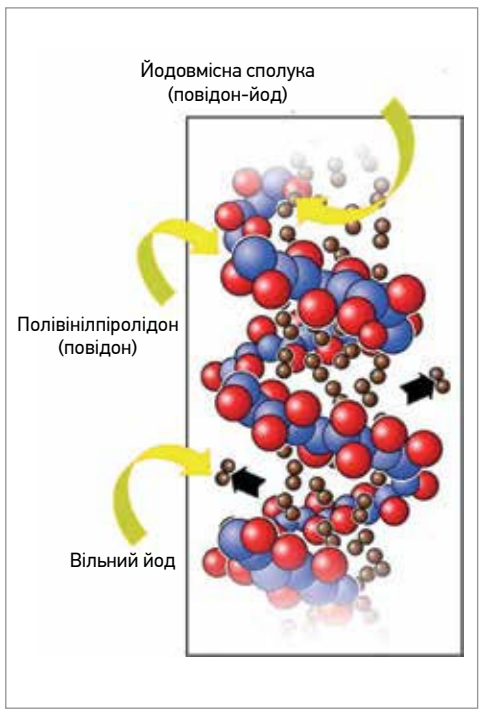


Рис. 1. Структура повідон-йоду (Lepelletier D. et al., 2020)

Механізм дії

Під час контакту зі шкірою, слизовими оболонками в йодовмісній сполуці порушується рівновага між полімером та йодом, молекули останнього вивільнюються і завдяки своєму невеликому розміру швидко проникають усередину мікроорганізмів, де окислюють ключові білки, нуклеотиди, жирні кислоти в мембранах і цитозольних ферментах, необхідних для існування патогенів, що в результаті спричиняє загибель збудників (Gupta S. et al., 2022). Особливістю антисептичної дії повідон-йоду вважають багатогранність його механізму дії: цей антисептик одночасно здатний порушити цілісність клітинної оболонки, посилити окисні процеси, змінити внутрішньоклітинний метаболізм та значно модифікувати активність ферментативних систем мікроорганізму, обумовлюючи загибель патогенів (Barreto R. et al., 2020). Така мультитаргентність повідон-йоду вигідно відрізняє його від інших антисептиків, здатних впливати лише на окремі ділянки бактеріальної стінки, й унеможливлює розвиток прямої та перехресної антибіотикрезистентності до нього (Barreto R. et al., 2020).

Спектр і швидкість дії

Багатогранність патогенетичних властивостей повідон-йоду (препарату Бетадин®) також обумовлює його широкий антимікробний спектр дії: цей антисептик виявляє бактерицидну дію щодо значної кількості грампозитивних і грамнегативних бактерій, включаючи метицилінчутливі та метицилінрезистентні штами *Staphylococcus aureus* (MRSA), антибіотик- й антисептик-резистентні бактерії, гриби, найпростіші, оболонкові, безоболонкові віруси, а також бактеріальні та грибкові біоплівки (López-Álvarez M. et al., 2022).

Інша важлива характеристика повідон-йоду – швидкість антисептичної дії. Доведено, що після його застосування загибель різноманітних мікроорганізмів, у т. ч. збудників нозокоміальних інфекцій та MRSA, відбувається, згідно з інструкцією, протягом 15-30 с, тоді як для знищення патогенів за допомогою хлоргексидину необхідно значно більше часу; крім того, навіть після застосування хлоргексидину можуть залишатися поодинокі штами бактерій, чого не спостерігається при використанні повідон-йоду (Gupta S. et al., 2022). Саме тому виразкові рани, невеликі опіки та травматичні ушкодження шкіри рекомендують обробляти повідон-йодом (Kramer A. et al., 2018).

Резистентність та біоплівки

Протягом останніх років реєструють безпрецедентне зростання поширеності мікроорганізмів, стійких до антибіотиків, що пояснюють використанням протимікробних засобів поза показаннями, призначенням надзвичайно високих доз. Бактеріальні штами стають резистентними до антибактеріальних препаратів і набувають перехресної резистентності до антисептиків; уже описані випадки резистентності до таких антисептиків, як хлоргексидин, солі четвертинного амонію, срібло та триклозан (Gupta S. et al., 2022). Використання препаратів йоду протягом >150 років не супроводжується розвитком набутої чи перехресної резистентності: й досі немає повідомлень щодо горизонтального перенесення генів, появи генів резистентності, перехресної толерантності та резистентності до антибіотиків, інших антисептиків на тлі застосування повідон-йоду (Lepelletier D. et al., 2020).

Повідон-йод (Бетадин®) також широко відомий завдяки своїй здатності руйнувати біоплівки – мікробні спільноти, що утворюють мікроорганізми, намагаючись захиститися від несприятливих зовнішніх умов. Доведено, що повідон-йод руйнує біоплівки, сформовані MRSA, *Klebsiella. pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ma Candida albicans* (Capriotti K. et al., 2018), а також фунгальні біоплівки, представлені *Candida auris, Trichophton mentagrophytes, Microsporum canis, Candida albicans* та *Aspergillus fumigatus* (Capriotti K. et al., 2018).

Органічне забруднення

Наявність органічного забруднення у вигляді крові, надмірного ексудату, некротичної тканини в рані значно зменшує активність антисептиків, але повідон-йод зберігає увесь спектр протимікробної дії навіть при обробці ран, які містять сліди крові: застосування повідон-йоду сприяє швидшому розвитку бактерицидного ефекту щодо *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecium* і *Pseudomonas aeruginosa,* ніж використання хлоргексидину (Schedler K. et al., 2017).

Сучасний антисептик для непростого сьогодення

Ведення активних бойових дії та продовження пандемії COVID-19 визначають своєрідне коло використання антисептиків: необхідно ефективно здійснювати обробку та лікування ран / ранових поверхонь, виконувати оперативні втручання в максимально стерильних умовах і запобігати розвитку COVID-19. В усіх цих напрямах ефективно використовується повідон-йод.

Обробка ранової поверхні: показання для застосування

Згідно з оновленим німецьким Консенсусом з антисептичної обробки ран (Kramer A. et al., 2018), застосування антисептиків при лікуванні ран можливе як із профілактичною, так і з лікувальною метою (табл.).

Таблиця. **Показання для застосування антисептиків (Консенсус з антисептичної обробки ран, 2018)**

• профілактика інфікування гострих ран, наприклад, після травм, укусів або вогнепальних поранень;
• профілактика післяопераційних ранових інфекцій;
• деколонізація ран, колонізованих багаторезистентними мікроорганізмами;
• лікування клінічно значимої ранової інфекції, включаючи т. зв. критичну колонізацію;
• підготовка до санації ранової порожнини або очищення хронічних ран в амбулаторних умовах

Автори цього Консенсусу наголошують на тому, що повідон-йод залишається препаратом першого вибору для обробки ран після укусів, а також колотих чи вогнепальних поранень, ділянок пункційного доступу (Kramer A. et al., 2018). Крім того, рекомендується використовувати повідон-йод для обробки хронічних ран із критичною колонізацією та/або біоплівками завдяки його широкому спектру антимікробної дії, потужній ефективності проти біоплівок, відсутності набутої

та перехресної бактеріальної резистентності, низькій цитотоксичності, хорошій переносимості, здатності сприяти загоєнню ран (Alves P. et al., 2021). Сучасний систематичний огляд 6 досліджень (n=725) довів ефективність повідон-йоду в лікуванні хронічних ран (відносний ризик (ВР) 1,85; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,27-2,69) порівняно із фізіологічним розчином на відміну від октенідину чи полігексаніду, які не змогли продемонструвати достовірної результативності в загоєнні хронічних ран (Barrigah-Benissan K. et al., 2022).

Деколонізація в періопераційний період

Повідон-йод широко використовується протягом періопераційного періоду з метою деколонізації патогенних мікроорганізмів в ортопедії та травматології, гінекології, урології, офтальмології, абдомінальній хірургії, інших сферах медицини.

Проведення оперативних втручань щодо переломів потребує застосування значної кількості антисептиків. Зрошення операційного поля 2,5, 1,25 і 0,5% розчинами повідон-йоду супроводжується достовірною бактерицидною дією, сприяє загоєнню ранової поверхні завдяки підвищенню рівня кісткового морфогенетичного білка 2 типу, фактора росту судинного ендотелію, трансформувального фактора росту й інтерлейкіну-10, а також не чинить негативного впливу на функціональну активність щитоподібної залози, печінки, нирок (Wang D. et al., 2022). Автори багатьох систематичних оглядів підтримують застосування повідон-йоду як періопераційної профілактики хірургічної ранової інфекції під час оперативних втручань на хребті та спинномозковому каналі (Shaffer A. et al., 2022; Mallet C. et al., 2022). Лаваж операційної рани розчином повідон-йоду визнано ефективним способом запобігання розвитку періпротезної інфекції суглобів (Kobayashi N. et al., 2021). Тотальне ендопротезування кульшового суглоба необхідно супроводжувати рясним лаважем повідон-йодом із метою зниження імовірності інфікування; застосування цього антисептика визнано економічно доцільним через мінімальну загальну вартість порівняно з потенційною вартістю лікування інфекції ендопротезу (Israel S. et al., 2023).

Втручання на органах малого таза також проводяться на тлі антисептичної обробки періопераційного поля розчинами повідон-йоду. Автори систематичного огляду та метааналізу наполягають на доцільності промивання піхви розчином повідон-йоду перед кесаревим розтином як стандартну практику з метою імовірного зменшення ризику розвитку ендометриту (ВР 0,08; 95% ДІ 0,01-0,69), ранової інфекції та лихоманки в післяопераційний період (Fadlalmola H. et al., 2022). Експерти Кокранівської бібліотеки підтримують цю думку та підтверджують, що підготовка піхви за допомогою антисептичного розчину повідон-йоду безпосередньо перед кесаревим розтином зменшує імовірність післяопераційного ендометриту (середній ВР 0,41; 95% ДІ 0,29-058), лихоманки (ВР 0,64; 95% ДІ 0,50-0,82) та інфекції післяопераційної рани (ВР 0,62; 95% ДІ 0,50-0,77); слід зауважити, що в жодному з досліджень, які аналізували представники цієї авторитетної організації, не було зафіксовано жодної побічної дії повідон-йоду (Haas D. et al., 2020). Повідон-йод визнано ефективним антисептичним засобом для очищення прямої кишки перед проведенням трансректальної біопсії передміхурової залози: його застосування сприяє достовірному зниженню частоти інфекційних ускладнень (ВР 0,61; 95% ДІ 0,36-0,99; p=0,049) (Pontes-Junior J. et al., 2022).

Повідон-йод широко використовується в офтальмологічній практиці: його періопераційне застосування зменшує ризик післяопераційного ендофтальміту завдяки здатності достовірно зменшувати кількість мікроорганізмів в операційному полі (Zaharia A. et al., 2021). Нині передопераційна підготовка за допомогою повідон-йоду визнана стандартом лікування: Європейське товариство катарактальних і рефракційних хірургів рекомендує наносити 5-10% розчин повідон-йоду на рогівку, кон'юнктивальний мішок і навколоокову шкіру за 3 хв до операції.

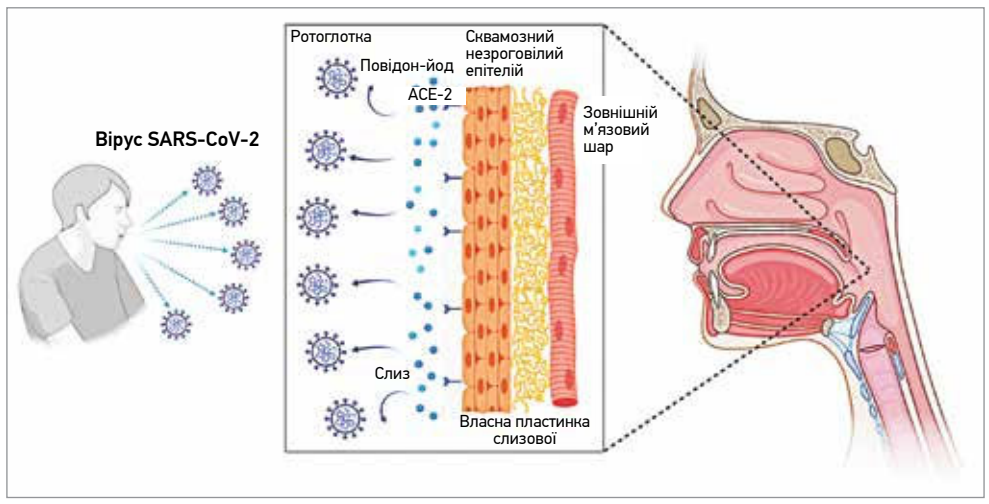


Рис. 2. Локальна віруліцидна дія повідон-йоду проти SARS-CoV-2 (за Lim N. et al., 2022)

Примітка: ротоглотка вкрита багатошаровим пласким незроговілим епітелієм, який містить рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 (ACE-2), котрі визнані основними точками проникнення SARS-CoV-2 до організму людини. Зрошення слизової ротоглотки повідон-йодом, з одного боку, унеможливлює контакт вірусу з ACE-2 та запобігає проникненню і поширенню вірусу в організмі, з іншого – чинить локальну віруліцидну дію проти SARS-CoV-2, сприяючи його руйнуванню.

Повідон-йод у боротьбі з COVID-19

Локальна віруліцидна активність повідон-йоду щодо SARS-CoV-2 (рис. 2) підтверджена в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) і метааналізах (Cobrado L. et al., 2022). Доведено, що полоскання порожнини рота за допомогою 0,5% розчину повідон-йоду сприяє зниженню назофарингеального та орофарингеального вірусного навантаження в пацієнтів із COVID-19 (Sharma P. et al., 2022). Автори ще одного РКД отримали схожі результати та радять зрошувати порожнину рота та носоглотки розчином повідон-йоду з метою запобігання розвитку COVID-19 (Arefin M. et al., 2022).

У нещодавно опублікованому огляді наводяться дані різноманітних досліджень, які довели віруліцидну дію 0,5, 1,0 і 1,5% розчинів та 0,45% спрею для горла повідон-йоду проти SARS-CoV-2, причому в деяких дослідженнях ефективність противірусної дії цього антисептика оцінена як ≥99,99% (Castro-Ruiz C. et al., 2020). Промивання порожнини рота та застосування назального спрею повідон-йоду сприяє зниженню вірусного навантаження SARS-CoV-2 в слині в середньому на 86%, тоді як на тлі застосування хлоргексидину цей показник становить лише 72% (Idrees M. et al., 2022). Згідно з даними різних РКД, найвищу віруліцидну активність проти SARS-CoV-2 у слині мають 0,5-1% розчини повідон-йоду за умов промивання порожнини рота протягом 30-60 с (Garcia-Sanchez A. et al., 2022; Matsuyama A. et al., 2022). Нині обробка порожнини рота розчинами повідон-йоду вважається доцільною з метою зниження ризику перехресного зараження в медичних закладах, де надається допомога хворим із підозрою на COVID-19 або підтвердженим COVID-19 (Garcia-Sanchez A. et al., 2022).

У сучасних міжнародних рекомендаціях наполягають на припиненні використання неефективних антисептиків, акцентуючи доцільність застосування засобів із широким спектром бактерицидної, фунгіцидної та спороцидної дії (Kramer A. et al., 2018). Повідон-йод (Бетадин®) являє собою антисептик широкого спектра дії, рекомендований для обробки різноманітних видів ран, проведення періопераційної деколонізації та профілактики інфікування SARS-CoV-2.

Список літератури знаходиться в редакції.

ПРЕСРЕЛІЗ

Acino виступила партнером проєкту «Мобільні госпіталі для перемоги»

Швейцарська фармацевтична компанія Acino стала партнером проєкту із забезпечення прифронтової зони та зруйнованих лікарень в областях надсучасними мобільними госпіталями для надання невідкладної допомоги пораненим.

Acino відвантажила у пілотний медичний комплекс на колесах 1600 упаковок лікарських засобів із власного продуктового портфелю на загальну суму 150 тисяч гривень. Зокрема, це препарати, котрі використовуються в неврології, психіатрії, кардіології та терапії.

Проєкт започатковано благодійною організацію «Благодійний фонд реконструкції і розвитку України», в межах ініціативи заплановано придбати 52 мобільні госпіталі. Вартість одного такого медичного комплексу на колесах складає 240 тисяч євро. Всього до проєкту долучилися 14 організацій як в Україні, так і за кордоном.

Компанія планує забезпечувати лікарськими засобами й наступні мобільні госпіталі в межах даного проєкту. Про це заявив **Євген Заїка, генеральний директор Acino в Україні, голова наглядової ради «Фарма Старт»**, під час презентації проєкту, що відбулася наприкінці 2022 року в КВЦ «Парковий» (м. Київ).

Мобільний госпіталь – це спеціалізована розробка, котра являє собою повноцінну лікарню на колесах, яка оснащена найсучаснішим медичним обладнанням, а саме:

- **приймальня** – гідравлічна оглядова кушетка, акумуляторні оглядові лампи на коліщатах, офтальмоскоп, інструментальний стіл, урни;
- **лабораторія** – автоклав, центрифуга для крові, центрифуга для сечі, морозильна камера, оглядова кушетка, оглядова лампа, глюкометр електронний, гематологічний аналізатор, гемоглобінометр, термозварювач для стерилізації пакетів, мікроскоп, холодильник комерційний;
- **рентгенкабінет** – рентгенівський стіл, рентгенівський та ультразвуковий апарати, засоби захисту, коробки рентгенівського перегляду;
- **операційна кімната** – дефібрилятор стаціонарний, апарат для діатермії, портативні інфузійні насоси, інструментальні столи, ларингоскоп, операційний стіл, лампи для безтіньового світла з акумуляторами, аспіраційний насос, анестезіологічний апарат, відра для сміття, табурет регульований зі стінкою, реанімаційний візок;
- **технічна кімната, туалет і душ.**

Мобільний госпіталь має підвищену прохідність та власний генератор, що дозволяє йому працювати абсолютно автономно. Одночасно в мобільному госпіталі може працювати дві команди медиків. Виходячи з принципу золотої години, завдяки мобільному госпіталю медики матимуть можливість рятувати до 100 життів у день. За необхідності й за умови достатньої забезпеченості медичними фахівцями госпіталь може надавати допомогу й більшій кількості пацієнтів.

Нагадаємо, Acino від перших днів повномасштабної війни підтримує населення України та державу. Від 24 лютого компанія спрямувала на гуманітарні цілі вже понад 67 мільйонів гривень. Йдеться про понад 200 тисяч упаковок лікарських засобів у лікарні й шпиталі та більше ніж 8 мільйонів гривень на підтримку Збройних Сил України, Міністерства охорони здоров'я України та благодійних організацій. На початку 2023 року Acino було відзначено подякою Президента України за підтримку української держави та українського народу у вирішальну мить.

Здоров'я України©®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2023 РІК!

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

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

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

Тематичні номери

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

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «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 – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на 1 місяць – 156,29 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

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 620,80 грн, на півріччя – 310,44 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200
в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

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

НОВИНИ МОЗ

Обласні центри контролю та профілактики хвороб отримали 26 автівок

Центри контролю та профілактики хвороб (ЦКПХ) отримали 26 кросоверів Renault Duster від міжнародних партнерів. Представництво Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) в Україні за підтримки Європейського союзу (ЄС) передало 26 автомобілів, щоб допомогти посилити роботу з вакцинації в країні під час та після війни. Найближчим часом автівки будуть розподілені між обласними ЦКПХ.

«Повномасштабна війна поставила нашу медичну систему перед безліччю викликів. Попри це ми працюємо над тим, щоб кожен українець мав безперебійний доступ до вакцинації та міг отримати необхідні щеплення. Закликаю всіх українців дотримуватись Національного календаря щеплень, адже вакцинація – це спосіб подбати про власне здоров'я та здоров'я своїх дітей. Ми вдячні партнерам за ці автівки, які дозволять дістатися до сільських і віддалених районів, щоб керувати наданням послуг з імунізації вразливим групам. Отримані авто та закуплене минулого року обладнання наближають повноцінне створення в центрах спеціалізованих протиепідемічних бригад, які дозволять забезпечувати належну відповідь на епідемічні виклики», – зазначив Віктор Ляшко під час передачі автівок на Львівщині.

Позашляховики використовуватимуться Центром громадського здоров'я МОЗ України та обласними ЦКПХ для управління програмами з імунізації та епіднаглядом за хворобами, яких можна уникнути на регіональному рівні.

«ВООЗ в Україні й далі підтримувати зусилля з імунізації та допомагатиме країні збільшити охоплення щепленнями. Ми передаємо автомобілі, які дозволять зміцнити регіональний потенціал щодо готовності та реагування на інфекційні захворювання та спалахи. Наша спільна мета з Міністерством охорони здоров'я України та партнерами – допомогти обласним ЦКПХ успішно виконувати свої функції в рамках Національної програми імунізації та запобігати спалахам. Підтримка ВООЗ та ЄС допоможе країні досягти цієї мети», – заявив Ярно Хабіхт, представник ВООЗ в Україні.

Марія Карчевич: «Заплановано реалізувати 107 проєктів із цифровізації сфери охорони здоров'я»

Під головуванням міністра охорони здоров'я відбулося друге засідання офісу координації розвитку електронної охорони здоров'я, який було створено для ефективнішої взаємодії партнерів та управління розвитком електронної охорони здоров'я, вдосконалення ресурсного планування. Під час зустрічі презентовано результати впровадження проєктів за перший квартал поточного року з дорожньої карти eHealth на 2023 рік. Зокрема, серед утілених ініціатив і тих, що перебувають на етапі реалізації:

- реімбурсація імуносупресивних лікарських засобів;
- функціонал реорганізації закладів охорони здоров'я;
- COVID-сертифікати для щеплених за кордоном;
- функціонал категоризації для різних категорій пацієнтів відповідно до наявних у них нозологій;
- медичні висновки 2.0 (внесення змін у процеси формування медичних висновків про народження та тимчасову непрацездатність, створення адмінпанелі медвисновків);
- інтеграція електронної системи охорони здоров'я з іншими державними реєстрами для підвищення якості даних;
- електронні медичні записи стаціонарної допомоги;
- електронні рецепти на всі рецептурні препарати;
- реабілітаційна складова в електронній системі охорони здоров'я;
- пілот системи e-Stock;
- MVP версія реєстру осіб, відповідальних за введення медичних виробів, активних медичних виробів, які імплантують, та медичних виробів для діагностики *in vitro* в обіг;
- телемедичні рішення на час воєнного стану в Україні та ін.

Також на засіданні офісу було повідомлено результати аудиту всіх реєстрів в охороні здоров'я, активності з кіберзахисту в сфері та концептуальну рамку створення реєстру людських ресурсів охорони здоров'я.

«Дорожня карта включає 107 цифрових проєктів. Це амбітний план, але водночас і виклик. Однак за допомогою команд із різних інституцій, які над ними працюють, а також за підтримки партнерів і стейкхолдерів їхня реалізація нам під силу. Чимало проєктів вже успішно втілено, у тому числі під час повномасштабної війни. Щиро вдячні всім партнерам за підтримку, а медичній спільноті та пацієнтам – за активне використання та спільне впровадження наших ініціатив», – відзначила заступниця міністра охорони здоров'я з питань цифрового розвитку Марія Карчевич.

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

Особливості відповіді тромбоцитів на ацетилсаліцилову кислоту при ішемічній хворобі серця

Висока поширеність субоптимальної відповіді тромбоцитів на найчастіше використовуваний антитромбоцитарний препарат – ацетилсаліцилову кислоту (АСК) є досить поширеним явищем у разі серцево-судинних захворювань (ССЗ), у т. ч. у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) [1]. Було доведено значення потенційних індукторів резистентності тромбоцитів до АСК, як-от модифікації тромбоцитарного білка глюкозою, холестеринозалежні зміни плинності мембрани тромбоцитів, запальні стани чи гіпергомоцистеїнемія, як критичних факторів субоптимальної відповіді тромбоцитів на АСК у пацієнтів з ІХС [2-5]. Проте інші елементи, що сприяють молекулярним механізмам резистентності тромбоцитів до АСК, все ще залишаються предметом дискусій та подальших досліджень. У цьому матеріалі розглядається участь еритроцитів у відповіді тромбоцитів на АСК у пацієнтів з ІХС і можливості кореляції дози АСК для покращення результатів терапії.

Запалення та ІХС

Тромбоз і запалення є вирішальними елементами патогенезу ССЗ.

У дослідженні H. Wang і співавт. всебічно проаналізовано зв'язок між гематологічними параметрами та раннім початком ІХС. Зокрема, результати показали, що кількість лейкоцитів (кількість і відсоток нейтрофілів та моноцитів, відсоток базофілів, еозинофілів, лімфоцитів) корелює з виникненням, тяжкістю раннього початку ІХС.

Запальна активація коронарного ендотелію може зумовити утворення тромбу і розрив бляшки, спричиняючи ішемію та інфаркт. Оскільки лейкоцити є важливими медіаторами запалення, вони були широко досліджені для моніторингу процесу захворювання та впливу протизапальних методів лікування, що дозволяють контролювати активність захворювання.

Також результати цього дослідження демонструють, що в пацієнтів із раннім початком ІХС майже всі параметри лейкоцитів корелюють з рівнем запального маркера СРБ [7].

Водночас у дослідженні K. Karolczak і співавт. було підтверджено, що сама наявність запального процесу може збільшити ризик резистентності тромбоцитів до АСК [8].

Сітчасті тромбоцити й АСК

Близько 100 млрд нових тромбоцитів виробляється щодня з мегакаріоцитів. S. Guthikonda та співавт. у своїй роботі зазначили, що молоді тромбоцити, які щойно вивільнено з кісткового мозку (сітчасті тромбоцити, reticulated platelets, RP), пов'язані зі зниженням антитромбоцитарної дії і підвищенням резистентності до АСК [9].

DiMinno та співавт. уперше описали взаємозв'язок між посиленням обміну тромбоцитів і резистентністю до АСК. Ці дослідники виявили, що тромбоцити осіб, які приймали АСК 1 р/день, були здатні агрегувати й утворювати вимірювані кількості тромбоксану через 12-15 год. Інкубація RP з АСК *in vitro* призвела до припинення агрегації тромбоцитів і продукування тромбоксану. Отже, відновлення функції тромбоцитів є результатом надходження до кровообігу нових тромбоцитів без АСК [10].

Найпереконливіші докази того, що посилення обміну тромбоцитів відіграє роль у зниженні відповіді на АСК, надходять з досліджень пацієнтів з есенціальною тромбоцитемією – захворюванням, яке характеризується імуноопосередкованим руйнуванням тромбоцитів і природним збільшенням їхнього обміну. Одним із можливих механізмів є те, що обмін тромбоцитів спричиняє вивільнення нових тромбоцитів, на які не впливає АСК, що особливо важливо, коли рівень обміну високий. Іншим поясненням того, як зміна тромбоцитів зумовлює резистентність до АСК, є спостереження, що циркулювальні RP мають незагальмовану активність ЦОГ-1 і ЦОГ-2. У дослідженні 60 здорових добровольців, які отримували АСК, розподілених на групи відповідно до їхнього рівня RP, спостерігалося, що після прийому АСК рівні тромбоксану були вищими в групі з високим RP; ці рівні знижувалися, коли специфічні ЦОГ-1 або інгібітори ЦОГ-2 були додані *ex vivo* [9].

Варто зазначити, що при ІХС змінюються гематологічні параметри, зокрема підвищується активність тромбоцитів, що в значної частки пацієнтів може спричинити резистентність до низьких доз АСК.

Еритроцити при ІХС

Доведено значний внесок еритроцитів у серцево-судинний гомеостаз, оскільки ці клітини здатні регулювати серцево-судинну функцію шляхом експорту аденозинтрифосфату й оксиду азоту, а також підтримувати окисно-відновний баланс за допомогою добре розвиненої антиоксидантної системи. Експериментальні дослідження продемонстрували, що еритроцит відіграє фундаментальну роль у діяльності серцево-судинної системи (ССС), регулюючи функцію та цілісність судин [7].

Характеристики еритроцитів, пов'язані з ІХС: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень гемоглобіну, гематокрит (Hct), ширина розподілу еритроцитів (ШРЕ). Зокрема, Gillum і співавт. довели, що в чоловіків, які мали ШОЕ у верхньому квинтилі, спостерігався в >2 рази вищий ризик смерті від ІХС. Високий рівень Hct асоціювався з підвищеним ризиком інфаркту міокарда, коронарної недостатності чи смерті від ІХС (Sorlie et al.). Також Su та співавт. було визначено, що високі рівні ШРЕ пов'язані з підвищеним ризиком смертності та ССЗ у пацієнтів зі встановленою ІХС [6].

Збільшення агрегації еритроцитів описано Lakshmi та співавт. у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда і пов'язане з різними серцево-судинними факторами ризику, наприклад, віком, ожирінням або цукровим діабетом [6].

Агрегація еритроцитів і їхня адгезія до ендотеліальної стінки є зворотним процесом, на який впливають різноманітні фактори, зокрема концентрація високомолекулярних білків, як-от фібриноген. Дослідниками Ami та співавт. продемонстровано, що міцність еритроцитарних агрегатів прямо корелює зі станом запалення. Зокрема, параметри агрегації еритроцитів, розглянуті в дослідженні, проведеному Ami та співавт., корелюють із запальним індексом С-реактивного білка (СРБ) і фібриногену в пацієнтів із ССЗ, а також інфекційними захворюваннями, пов'язаними із запальною відповіддю, незалежно від конкретної патології і незважаючи на варіабельність симптомів. Aarts і співавт. було виявлено, що здатність до деформації еритроцитів може впливати на взаємодію тромбоцитів та судин. У цьому контексті морфодинамічні характеристики, які виявляються в еритроцитах пацієнтів із необструктивною ІХС, можуть бути результатом взаємодії між еритроцитами та клітинними компонентами чи гуморальними факторами, що походять від бляшки, або є наслідком зміни самого еритроцита, що негативно впливає на прогресування бляшки.

Результати роботи Porro та співавт. також підтверджують зв'язок між морфодинамічними характеристиками еритроцитів (здатність до агрегації, деформованість), оціненими за допомогою лазерного аналізатора клітин, і нестабільністю бляшок у когорті необструктивної ІХС високого ризику. Автори пропонують використовувати ці характеристики клітин крові для ідентифікації пацієнтів високого ризику за відсутності тяжкого коронарного стенозу [6].

Також є дослідження, що надають аргументи на користь того, що більша кількість еритроцитів і вищий гематокрит крові є значними факторами стійкості тромбоцитів до АСК у пацієнтів з ІХС [5].

Залежність відповіді тромбоцитів на різні дози АСК

У перехресному рандомізованому контрольованому дослідженні K. Karolczak і співавт. оцінювали відповідь тромбоцитів на 30-денне лікування 75 або 150 мг/день АСК у пацієнтів з ІХС (n=125) [8].

У цьому випробуванні продемонстровано, що порівняно зі здоровими суб'єктами пацієнти з ІХС мали нижчу реакцію тромбоцитів на 75 мг/добу АСК; таку стійкість можна подолати, збільшивши дозу АСК до 150 мг/добу. Ці висновки узгоджуються з деякими іншими звітами, які підтримують антитромбоцитарну терапію вищими дозами АСК у хворих з ІХС.

У дослідженні було підтверджено важливість класичних факторів ризику резистентності тромбоцитів до АСК, як-от запальний стан, СРБ або дисліпідемія (підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів).

Результати дослідження продемонстрували, що кількість еритроцитів і гематокрит крові є вищими у тих, хто погано відповідав на нижчу дозу АСК; вони пов'язані з реактивністю тромбоцитів. Однак слід пам'ятати, що гематокрит не вказує точно на масу еритроцитів, оскільки він також залежить від об'єму плазми. Крім того, гематокрит зазвичай є нижчим у жінок. Однак важливість гендерних відмінностей у фізіологічних параметрах досі не була належно вивчена.

Висновки про позитивну кореляцію між гематокритом та іншими параметрами еритроцитів і субоптимальною відповіддю тромбоцитів на АСК узгоджуються зі звітом Zhou та співавт., які припустили, що зв'язаний з мембраною еритроцитів фактор активації тромбоцитів ацетилгідролаза I може розглядатися як гідролаза АСК. З огляду на спільні результати Zhou та співавт., K. Karolczak і співавт. можна припустити, що вищий рівень еритроцитів, а також гематокрит визначають підвищену концентрацію ферменту, що інактивує АСК, а це, своєю чергою, сприяє значному зниженню пулу фармакологічно активної АСК.

Отже, лікування вищими дозами АСК може бути ефективнішим підходом для надійного захисту ССС у пацієнтів із ІХС. Однак деякі інші фактори ризику, як-от кількість лейкоцитів, все ще залишаються значущими для ініціювання резистентності тромбоцитів до АСК навіть за вищої дози АСК. Цікаво, що при вищій дозі АСК вплив еритроцитів відрізняється від впливу лейкоцитів: хоча внесок еритроцитів зникає зі збільшенням дози АСК, кількість лейкоцитів залишається пов'язаною із субоптимальним інгібуванням тромбоцитів АСК. Можливою причиною цієї розбіжності може бути різний вплив АСК на кровотворення. Окремо варто підкреслити, що вирішальну роль у біодоступності АСК відіграє її всмоктування. В дослідженні T. Grosser і співавт. зазначили, що фармакологічна стійкість до АСК зустрічається вкрай рідко, це дослідження не виявило жодного випадку справжньої стійкості до ліків. Водночас уповільнене та знижене всмоктування кишковорозчинної АСК може призводити до так званої псевдорезистентності до АСК. Саме тому АСК із кишковорозчинною капсулою не слід застосовувати при станах, що потребують швидкого початку дії та пов'язаних із підвищенням активності тромбоцитів, зокрема при ІХС [11].

Висновки

Дослідження підтверджують важливість відомих факторів ризику зниженої реакції тромбоцитів на АСК, як-от запалення, СРБ та ліпіди крові. Крім того, виявлено нову групу факторів, пов'язаних з обміном тромбоцитів та еритроцитами, які значною мірою сприяють зниженню чутливості тромбоцитів до лікування АСК.

Враховуючи, що пацієнти з ІХС мають певні гематологічні характеристики, які зменшують антитромбоцитарну дію АСК, вони демонструють нижчу чутливість тромбоцитів до 75 мг/добу АСК порівняно зі здоровими особами. Таку рефрактерність можна подолати збільшенням дози АСК до 150 мг/добу в шлунковорозчинній формі.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Олена Костюк***

КАРДіОМАГНіЛ ФОРТЕ

тепер в програмі

«ДОСТУПНІ ЛІКИ»

ДОСТУПНІ ЛІКИ
Урядова програма

КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №30[1]	
Роздрібна ціна	61,25 грн.
Держава відшкодовує	33,05 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	28,20 грн.

КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №100[1]	
Роздрібна ціна	164,15 грн.
Держава відшкодовує	110,15 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	54,00 грн.

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є аналгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. Антиагрегантні властивості збільшують час кровотечі. Саліцилова кислота (активний метаболіт ацетилсаліцилової кислоти) чинить протизапальну дію, а також впливає на процеси дихання, стан кислотно-лужного балансу та слизову оболонку шлунка. Саліцилати стимулюють дихання, головним чином здійснюючи пряму дію на кістковий мозок. Саліцилати здійснюють непрямий вплив на слизову оболонку шлунка шляхом інгібування її вазодилататорних та цитопротекторних простагландинів та підвищують ризик виникнення виразок. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Протипоказання.** Препарат Кардіомагніл Форте протипоказаний при таких станах / захворюваннях: відома або підозрювана гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) або до будь-якого компонента препарату, схильність до кровотеч (дефіцит вітаміну К, тромбоцитопенія, гемофілія), гострі пептичні виразки, ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень клубочкової фільтрації < 0,2 мл/с (10 мл/хв)), печінкова недостатність тяжкого ступеня, серцева недостатність тяжкого ступеня, III триместр вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** № UA/10141/01/02. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».

1. Наказ МОЗ України від 21.02.2023 року № 351 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14.02.2023 року»

Представник в Україні ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8.

UA-MAGN-PUB-022023-065

acino

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

Міні-таблетки [1]

Мезим®капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією[1] для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней);
МЕЗИМ® КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ® КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ® КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ® КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші.
[1] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим® капсули 10000 / Мезим® капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, ПР № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

UA-Mez-13-2022-V1_visual затв. 23/12/2022
Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.
Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.
Тел.: +38 (044) 494-33-88

BERLIN-CHEMIE
MENARINI