



Кандидат медичних наук
Богдан Литвиненко



Використання блокаторів інтерлейкіну-17 у дерматології за межами псоріазу

Читайте в рубриці **Дерматологія** на сторінці **35**

Доктор медичних наук, професор
Олександр Галушко



Синдром Лаелла: клінічні ознаки, діагностика, лікування

Читайте на сторінці **46**

Доктор медичних наук, професор
Орися Сизон



Нове в дерматології: огляд онлайн-конгресу «Київські дерматологічні дні 2023»

Читайте в рубриці **Дерматологія** на сторінці **30**

Адаптол®

мебікар*

*Темгіколурил (у європейському досьє)

Баланс емоцій – стабільність серцево-судинної системи^{1,2}



Від європейського виробника з 50 річним досвідом



- ✓ **Вже через 30 хв після прийому зменшує тривожність¹**
- ✓ **Не має негативного впливу на серцево-судинну систему¹**
- ✓ **Не викликає звикання та синдрому відміни¹**

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу АДАПТОЛ® (ADAPTOL). Діюча речовина: мебікар; 1 капсула містить мебікару 300 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Ансіолітики. Код АТХ N05BX. Показання. Неврози та неврозоподібні стани, що супроводжуються роздратуванням, емоційною лабільністю, відчуттям тривоги та страху. Для поліпшення переносимості нейролептиків або транквілізаторів з метою усунення спричинених ними соматовегетативних та неврологічних побічних ефектів. Кардіалгії різного генезу (не пов'язані з ішемічною хворобою серця). У складі комплексної терапії нікотинової залежності як засіб, що зменшує потяг до куріння. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мебікару або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Діти. Побічні реакції. Адаптол®, як і інші лікарські засоби, може спричинити побічні реакції, хоча вони проявляються не в усіх пацієнтів. Частота побічних реакцій за класифікацією MedDRA (Медичний словник термінології регуляторної діяльності): дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥1/10 000 до <1/1000); частота проявів невідома (неможливо визначити за доступними даними). З боку нервової системи: рідко – запаморочення. З боку серцево-судинної системи: рідко – зниження артеріального тиску. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – диспептичні розлади (в тому числі нудота, блювання, діарея). У такому випадку слід знизити дозу лікарського засобу. З боку дихальної системи: рідко – бронхоспазм. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – після прийому великих доз можливі алергічні реакції (в тому числі шкірні висипи, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк). У разі алергічної реакції прийом препарату припинити. Загальні порушення: рідко – зниження температури тіла, слабкість. При зниженні артеріального тиску та/або температури тіла (температура тіла може знизитися на 1–1,5 °С) прийом препарату припинити не потрібно. Артеріальний тиск та температура тіла нормалізуються після закінчення курсу лікування. Фармакокінетичні властивості. Діюча речовина препарату Адаптол® – мебікар – за хімічною структурою є близькою до природних метаболітів організму – його молекула складається із двох метильованих фрагментів сечовини, що входять до складу біциклічної структури. Адаптол® має помірну транквілізуючу (ансіолітичну) активність, знімає або послаблює почуття неспокою, тривожності, страху, внутрішнє емоційне напруження та роздратування. Заспокійливий ефект препарату не супроводжується міорелаксацією та порушенням координації рухів. Препарат не знімає розумову та рухову активність, тому Адаптол® можна застосовувати впродовж робочого дня або під час навчання. Препарат не створює піднесеного настрою, відчуття ейфорії. На цій підставі Адаптол® відносять до денних транквілізаторів. Снодійного ефекту не виявлено, але посилює дію снодійних засобів та поліпшує сон при його порушенні. Крім заспокійливої, Адаптол® чинить ноотропну дію. Препарат покращує когнітивні функції, підвищує увагу і розумову працездатність, не стимулюючи симптоматичну продуктивність психопатологічних розладів – марення, патологічну емоційну активність. Адаптол® має антиоксидантну активність, тому діє як мембраностабілізатор, адаптоген та церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу. Адаптол® діє на активність структури, які входять до лімбіко-ретиккулярного комплексу, зокрема на емоційні зони гіпоталамуса, а також впливає на всі 4 основні нейромедіаторні системи – ГАМК-ергічну, холінергічну, серотонінергічну та адренергічну – сприяє їх збалансованості та інтеграції, але не чинить периферичної адренергічної дії. У нейромедіаторному профілі дії Адаптолу® присутній дофамінозастійний компонент. Препарат проявляє антагоністичну активність відносно збудження адренергічної і глутаматергічної систем та підсилює функціонування гальмівних серотоніні- і ГАМК-ергічних механізмів мозку. Препарат має нормастетичні властивості. Адаптол® полегшує нікотинову абстиненцію. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. АТ «Олайнфарм»/ JSC «Olaifarm». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Вулиця Рупніцу 5, Олайне, LV-2114, Латвія/ 5 Rurnicu street, Olaine, LV-2114, Latvia.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу АДАПТОЛ® (ADAPTOL). Діюча речовина: мебікар; 1 таблетка містить мебікару 500 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Ансіолітики. Код АТХ N05BX. Показання. Неврози та неврозоподібні стани, що супроводжуються роздратуванням, емоційною лабільністю, відчуттям тривожності та страху. Для поліпшення переносимості нейролептиків або транквілізаторів з метою усунення спричинених ними соматовегетативних та неврологічних побічних ефектів. Кардіалгії різного генезу (не пов'язані з ішемічною хворобою серця). У складі комплексної терапії нікотинової залежності як засіб, що зменшує потяг до куріння. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мебікару або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. Побічні реакції. З боку нервової системи: рідко – запаморочення. З боку серцево-судинної системи: рідко – зниження артеріального тиску. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – диспептичні розлади (в тому числі нудота, блювання, діарея). У такому випадку слід знизити дозу лікарського засобу. З боку дихальної системи: рідко – бронхоспазм. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – після прийому великих доз можливі алергічні реакції (в тому числі шкірні висипи, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк). У разі алергічної реакції прийом препарату припинити. Загальні порушення: рідко – зниження температури тіла, слабкість. При зниженні артеріального тиску та/або температури тіла (температура тіла може знизитися на 1–1,5 °С) прийом препарату припинити не потрібно. Артеріальний тиск та температура тіла нормалізуються після закінчення курсу лікування. Фармакокінетичні властивості. Діюча речовина препарату Адаптол® – мебікар – за хімічною структурою є близькою до природних метаболітів організму – його молекула складається із двох метильованих фрагментів сечовини, що входять до складу біциклічної структури. Адаптол® має помірну транквілізуючу (ансіолітичну) активність, знімає або послаблює почуття неспокою, тривожності, страху, внутрішнє емоційне напруження та роздратування. Заспокійливий ефект препарату не супроводжується міорелаксацією та порушенням координації рухів. Крім заспокійливої, Адаптол® проявляє ноотропну дію. Препарат покращує когнітивні функції, підвищує увагу і розумову працездатність, не стимулюючи симптоматичну продуктивність психопатологічних розладів – марення, патологічну емоційну активність. Адаптол® має антиоксидантну активність, тому діє як мембраностабілізатор, адаптоген та церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу. Адаптол® діє на активність структури, які входять до лімбіко-ретиклярного комплексу, зокрема на емоційні зони гіпоталамуса, а також впливає на всі 4 основні нейромедіаторні системи – ГАМК-ергічну, холінергічну, серотонінергічну та адренергічну – сприяє їх збалансованості та інтеграції, але не чинить периферичної адренергічної дії. У нейромедіаторному профілі дії Адаптолу® присутній дофамінозастійний компонент. Препарат проявляє антагоністичну активність відносно збудження адренергічної і глутаматергічної систем та підсилює функціонування гальмівних серотоніні- і ГАМК-ергічних механізмів мозку. Препарат має нормастетичні властивості. Адаптол® полегшує нікотинову абстиненцію. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. АТ «Олайнфарм»/ JSC «Olaifarm». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Вулиця Рупніцу 5, Олайне, LV-2114, Латвія/ 5 Rurnicu street, Olaine, LV-2114, Latvia. Реєстраційне посвідчення № UA/2785/01/01.

**Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу АДАПТОЛ®.
 ***Джерело: Proxima data, Rx test Q1-3 2022.
 ****Неврологія, кардіологія, сімейні лікарі. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Адаптол®.
 2. Черняк С.В. та ін. Стрес та артеріальна гіпертензія. Застосування Адаптолу в комплексному лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. // Міжнародні огляди: клінічна практика та здоров'я. – 2. – 2019.
 При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що мають відношення до викладеного нижче, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Симферопольська, 13, набат 211, моб.: +380936312296, ел. пошта: dmytro.savchenko@olsvia.com.
 Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: ma.na.babenko@olaifarm.com. Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського 119х, офіс 34.



Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

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

Зменшує продукцію глюкози печінкою³

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику³

Покращує утилізацію глюкози
тканинами³

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів³

Покращує активність
усіх відомих
транспортів глюкози³



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

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів СІОФОР® 500 та СІОФОР® 850, затверджених наказом МОЗ України №2280 від 07.10.2020, зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022, СІОФОР® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02.12.2020. Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.

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

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

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

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



Прихильність пацієнтів із цукровим діабетом до метформіну знижує ризик серцево-судинних подій: популяційне когортне дослідження

Серцево-судинні захворювання, зокрема інсульт, інфаркт міокарда (ІМ) та ішемічна хвороба серця (ІХС), є частими ускладненнями цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Метформін рекомендований експертними асоціаціями як терапія першої лінії при ЦД 2 типу через його потужний цукрознижувальний ефект, доступність і безпеку. Метформін знижує рівень глюкози в крові шляхом пригнічення глюконеогенезу в печінці та підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну, не спричиняючи тяжкої гіпоглікемії [1].

Різні дослідження показали, що метформін знижує ризик серцево-судинних захворювань, навіть у пацієнтів без діабету [2]. Ці ефекти можуть бути наслідком модифікації чинників ризику, як-от: ожиріння, дисліпідемія та гіпертензія. Нещодавні дослідження також показали, що метформін може модулювати мітохондріальне окисне фосфорилювання та запобігати внутрішньоклітинному кальцієвому дисгомеостазу в серцево-судинних тканинах, що є механізмом протидії атеросклеротичному процесу [3]. Метформін також відіграє регуляторну роль у пацієнтів із ЦД 2 типу та стабільною ІХС, зменшуючи коронарну ендотеліальну дисфункцію [4].

Виходячи з припущення, що метформін сприятливо впливає на частоту серцево-судинних подій, Shun-Fan Yu з колегами [5] провели популяційне ретроспективне когортне дослідження, щоб дослідити зв'язок прийому метформіну з ризиком інсульту й ІМ у пацієнтів із ЦД 2 типу. Дослідження мало ту особливість, що включало пацієнтів із прогресуючим ЦД 2 типу, які потребували лікування другої лінії після метформіну. Тобто автори не обмежилися порівнянням пацієнтів, які отримували метформін, із тими, хто його не отримував, а зосередилися на найпоширенішому в практиці клінічному сценарії та вивчили роль прихильності до прийому метформіну, коли пацієнти вже почали одночасно приймати принаймні один інший цукрознижувальний засіб.

Пацієнти та методи

Дані для аналізу було отримано з Національної бази даних досліджень медичного страхування Тайваню. У дослідження включали пацієнтів із діагнозом ЦД 2 типу, яким було призначено спочатку метформін у першій лінії терапії, а потім додано інші пероральні протидіабетичні препарати або інсулін між 2002 і 2014 роками. Включених пацієнтів розподілили на дві групи: ті, хто дотримувався режиму прийому метформіну (група прихильників), і ті, хто не дотримувався (припинили прийом метформіну після додавання інших протидіабетичних засобів) протягом періоду спостереження. Пацієнтів виключали з дослідження, якщо їм було менш як 18 років, інформація про їхню стать була відсутня чи вони мали ЦД 1 типу, вагітність або хронічну хворобу нирок в анамнезі протягом періоду спостереження. Крім того, виключали пацієнтів, які застосовували лише метформін, оскільки мали намір оцінити пацієнтів, які отримували терапію другої лінії на додаток до метформіну, а також виключили пацієнтів із комплаенсом <40%. Щоби звести до мінімуму вплив супутніх захворювань, дослідники виключили пацієнтів, які вже мали в анамнезі госпіталізацію через інсульт, деменцію, хворобу Паркінсона, полінейропатію, захворювання сітківки або судинні події, як-от: ІМ та оклюзію периферичних артерій.

Кожного пацієнта, котрий дотримувався режиму прийому метформіну, порівнювали з пацієнтом, який не дотримувався, за допомогою методу оцінки схильності (PSM), щоб відібрати дві порівнювані групи з подібними базовими характеристиками, але відмінностями в статусі лікування, тобто прихильності до прийому

метформіну. Ці дві попарно підібрані групи пацієнтів спостерігали для визначення ризику серцево-судинних подій за такими кінцевими точками, як госпіталізація з приводу інсульту та госпіталізація з приводу ІМ. Для оцінки ризику госпіталізації з приводу інсульту чи ІМ використовували умовну регресію пропорційних ризиків Кокса. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати

Спочатку в базі даних виявили 1 545 669 пацієнтів із ЦД. Після застосування критеріїв виключення та проведення PSM по 31 384 пацієнтів із ЦД 2 типу були включені в кожну з груп, які дотримувалися та не дотримувалися режиму прийому метформіну. Середній вік становив $55,2 \pm 9,64$ року, 56,3% пацієнтів в обох групах були чоловіками. Середній період спостереження становив $5,24 \pm 2,78$ року для групи прихильників і $5,04 \pm 2,65$ року для групи неприхильників метформіну.

Протягом періоду спостереження частота випадків госпіталізації через інсульт становила 1,69 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,50-1,90) на 1000 людино-років у групі прихильників і 3,36 (95% ДІ 3,08-3,66) на 1000 людино-років у групі неприхильників. У групі прихильників метформіну спостерігався нижчий на 49% ризик госпіталізації через інсульт. Скорегований коефіцієнт ризику (aHR) становив 0,51 (95% ДІ 0,43-0,59; $p < 0,001$) із корегуванням за віком, статтю, наявністю фібриляції передсердь, гіпертензії, гіперліпідемії, анамнезу операції аортокоронарного шунтування, одночасного призначення інших протидіабетичних засобів, антитромбоцитарних і антигіпертензивних засобів (рис. 1а).

За подальшої класифікації інсульту на геморагічний та ішемічний частота геморагічного інсульту становила 0,33 (95% ДІ 0,25-0,43) та 0,61 (95% ДІ 0,50-0,75) на 1000 людино-років у пацієнтів, які приймали та не приймали метформін відповідно. Скорегований коефіцієнт ризику геморагічного інсульту становив 0,55 (95% ДІ 0,39-0,78; $p = 0,001$; рис. 2а). Частота ішемічного інсульту становила 1,18 на 1000 людино-років у групі прихильності (95% ДІ 1,02-1,36) і 2,44 на 1000 людино-років у групі без прихильності до метформіну (95% ДІ 2,2-12,70) з aHR 0,48 (95% ДІ 0,40-0,57; $p < 0,001$; рис. 2б).

При аналізі частоти госпіталізації з ІМ вона становила 3,68 у групі лікування метформіном (95% ДІ 3,40-3,99) та 7,63 у групі без прихильності до метформіну (95% ДІ 7,20-8,07) зі скорегованим коефіцієнтом ризику 0,47 (95% ДІ 0,43-0,53; $p < 0,001$; рис. 1б). Під час подальшого спостереження також було помічено, що в групі прихильників метформіну був нижчий ризик госпіталізації через серцеву недостатність (aHR 0,26; 95% ДІ 0,22-0,31; $p < 0,001$), через лактоацидоз (aHR 0,18; 95% ДІ 0,11-0,29; $p < 0,001$) і госпіталізації для контролю глікемії (aHR 0,23; 95% ДІ 0,20-0,27; $p < 0,001$).

Результати аналізу в підгрупах показали, що прихильність до метформіну була пов'язана з меншим ризиком госпіталізації з приводу інсульту в пацієнтів віком ≤ 65 або > 65 років, обох статей, у пацієнтів із гіперліпідемією та без неї, а також у пацієнтів, які одночасно отримували інсулін, сульфонілсечовину або інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4).

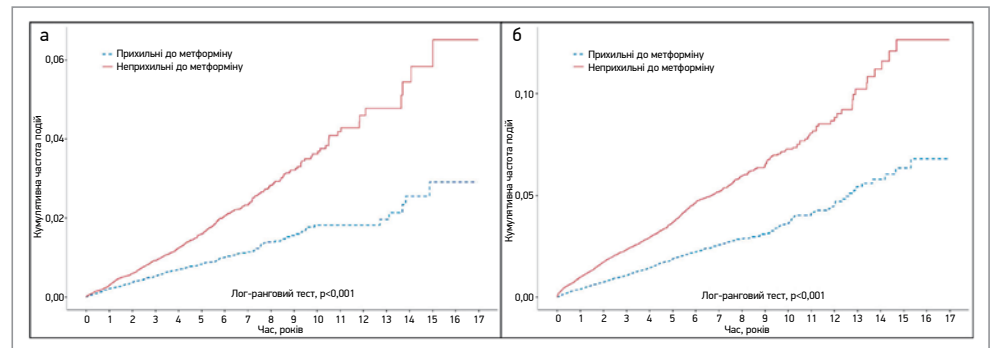


Рис. 1. Криві Каплана – Мейєра сукупного ризику госпіталізації (а) з приводу інсульту та (б) з приводу ІМ для пацієнтів із ЦД 2 типу, які дотримувалися й не дотримувалися режиму прийому метформіну [5]

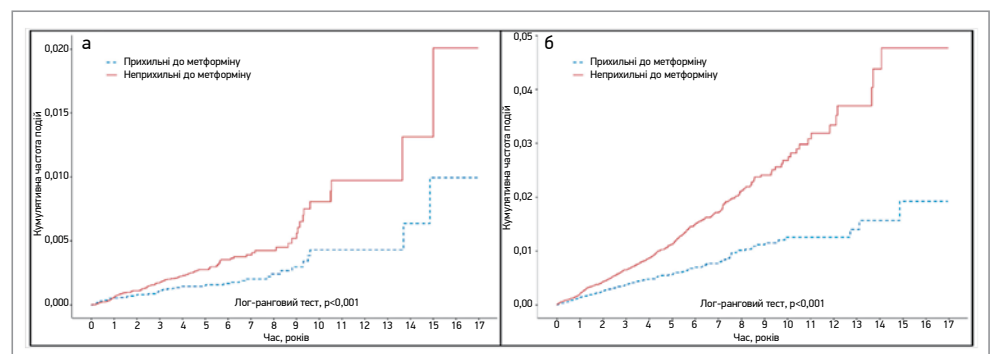


Рис. 2. Криві Каплана – Мейєра сукупного ризику (а) госпіталізації з геморагічним інсультом і (б) госпіталізації з ішемічним інсультом для пацієнтів із ЦД 2 типу, які дотримувалися та не дотримувалися режиму прийому метформіну [5]

Зв'язок між зниженням ризику госпіталізації з приводу інсульту та прихильністю до метформіну не був достовірним у пацієнтів із фібриляцією передсердь, пацієнтів без артеріальної гіпертензії та пацієнтів, які одночасно отримували тіазолідиндіони. Зниження ризику госпіталізації з приводу ІМ було достовірно пов'язане з прихильністю до метформіну в усіх зазначених підгрупах.

Обговорення

Результати цього дослідження показують, що пацієнти з ЦД 2 типу, які продовжували приймати метформін після призначення комбінованого лікування, мали значно нижчий ризик серцево-судинних подій, включаючи інсульт та ІМ, протягом наступних 5 років порівняно з пацієнтами, які припинили прийом метформіну після призначення протидіабетичних препаратів другої лінії. Цей зв'язок зберігався щодо геморагічних та ішемічних підтипів інсульту. Крім того, прихильність до метформіну була пов'язана зі зниженим ризиком інсульту й ІМ у пацієнтів віком менш або більш як 65 років обох статей. Цей зв'язок був значущим у пацієнтів з одночасним лікуванням інсуліном, сульфонілсечовиною або інгібіторами ДПП-4 та без них; це свідчить про те, що інші цукрознижувальні засоби не впливали на позитивний серцево-судинний ефект метформіну [5].

Чи знижує метформін ризик серцево-судинних захворювань, залишається суперечливим. Деякі дослідження показали, що режим терапії, який містить метформін, знижує ризик інсульту [6] та ІМ [7, 8]. Однак захисний ефект метформіну щодо серцево-судинних захворювань не можна пояснити лише контролем глікемії [9]. Дослідження *in vivo* показали: метформін зменшує утворення атеросклеротичної бляшки, що може бути наслідком зниження рівня високочутливого С-реактивного білка в сироватці крові та пригнічення запальних змін у судинній стінці [10]. Крім того, метформін зменшує кальцифікацію атеросклеротичної бляшки, що має вирішальне значення для її стабільності, а отже, і зниження ризику атеросклеротичної оклюзії судин [11]. Проте широкомасштабний метааналіз не продемонстрував захисного ефекту за істотної гетерогенності включених даних. Захист від серцево-судинних захворювань може обмежуватися пацієнтами

з певними характеристиками, наприклад літнім вік, ефективний контроль глікемії та неевропеїдна етнічна приналежність [12].

Дослідження Shun-Fan Yu та співавт. включало хворих на ЦД 2 типу зі страхової бази даних, яка охоплювала понад 99% населення Тайваню [5]. Тож популяція дослідження відображала практично всі категорії пацієнтів із ЦД, за винятком тих, які мали протипоказання до застосування метформіну та низький комплаєнс (<40%). Захисний ефект прихильності до метформіну щодо серцево-судинних захворювань вказує на переваги режиму, котрий містить метформін, для пацієнтів із ЦД, які отримують лікування другої лінії, що, ймовірно, виходить за межі цукрознижувального ефекту [5]. Сильна сторона цього дослідження полягає в порівнянні між прихильністю та неприхильністю до метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримували терапію другої лінії. Це запобігає упередженості в результаті порівняння користувачів метформіну з тими, кому не призначали метформін через протипоказання. Дотримання режиму прийому метформіну забезпечувало захисний ефект від серцево-судинних подій; натомість у пацієнтів, які не дотримувалися лікування, такого ефекту не спостерігали. Цей результат варто враховувати клініцистам, коли їм потрібно призначати додаткові препарати другої лінії для контролю глікемії.

Висновки

Прихильність до метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу, яка зберігається після призначення протидіабетичних препаратів другої лінії, знижує ризик серцево-судинних подій, зокрема інсульту й ІМ. Користь отримують пацієнти обох статей, віком більш або менш як 65 років і навіть пацієнти, які вже перейшли на терапію інсуліном. Отже, метформін може забезпечити не тільки ефект зниження рівня глюкози, а й захист від серцево-судинних захворювань, що заслуговує на увагу, незважаючи на появу нових класів протидіабетичних засобів.

Список літератури знаходиться в редакції. За матеріалами: Yu S.-F., Hong C.-T., Chen W.-T., Chan L., Chien L.-N. Metformin adherence and the risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2023; 14. doi: 10.1177/20406223231163115.

Підготував Ігор Петренко



Стефані Йеднер (ліворуч) очолює виробництво активних речовин на заводі в Кундлі, Австрія (внизу). Завод належить швейцарській фармацевтичній компанії Sandoz



На об'єктах із ферментаційної суспензії виготовляється вкрай необхідний пеніцилін

Один завод має це виправити

У тірольському містечку Кундль розташований останній у Західній Європі завод із виробництва пеніциліну. Саме тут і вирішиться, коли ми знову матимемо вдосталь антибіотиків.

Андреас Мачо

Стефані Йеднер у білому захисному костюмі оглядає виробничі приміщення, кожне з яких розміром із вантажівку. Вона проходить повз один із гігантських резервуарів на заводі з виробництва пеніциліну в австрійському містечку Кундль у Тіролі. «Ємність цього ферментера становить 200 тисяч літрів», – каже С. Йеднер, яка очолює виробництво активних речовин на цьому заводі.

Схоже, все на австрійському виробничому майданчику швейцарської фармацевтичної компанії Sandoz має розмір XXL. На підпорядкованих Стефані Йеднер лініях цукор, вода та різні поживні розчини використовуються для вирощування грибової культури, з якої зрештою отримують антибіотик пеніцилін. Щороку на цьому заводі виробляється до 200 тисяч метричних тонн такої ферментаційної суспензії.

Утім, проблеми, з якими стикається С. Йеднер, теж XXL масштабу. Все тому, що витрати на приготування величезної кількості цього бульйону зросли, причому за всіма статтями. Ціна на цукор різко зросла після початку війни в Україні. Ще серйознішим викликом для С. Йеднер є зростання цін на енергоносії. Для заводу, який споживає стільки ж енергії, як місто Інсбрук загалом, це стає недоліком розташування. І це має наслідки для усієї Європи.

Федеральний інститут лікарських засобів і виробів медичного призначення (BfArM) наразі повідомляє про перебої з постачанням близько 500 найменувань ліків. Особливо гостро це позначається на поставках жарознижувальних препаратів для дітей. І навіть ті лікарські засоби,

які були основою сучасної медицини, тепер у дефіциті. Напівпорожні полиці в аптеках є наслідком цілого комплексу причин. Пандемія обірвала багато ланцюгів поставок між Європою та Азією. Російське вторгнення в Україну призвело до зростання вартості прекурсорів для фармацевтичної промисловості. Крім того, існують внутрішні проблеми: протягом десятиліть політики у Європі не реагували на те, що виробництво активних сполук для антибіотиків переноситься до Азії. У 2017 році в німецькому Франкфурті-на-Майні припинив діяльність останній великий виробник активних речовин для антибіотиків. Через низьку рентабельність цей бізнес не дуже прибутковий.

Відтак, завод у Кундлі, Австрія, є останнім майданчиком із виробництва пеніциліну в Західній Європі, де все – від діючої речовини до готового упакованого препарату – виробляється на місці. Завод постає 200 мільйонів упаковок ліків на рік. Кожна друга упаковка пеніциліну у Європі прямо чи опосередковано пов'язана із заводом у Кундлі. Питання швидкості відновлення належного забезпечення пеніциліном Німеччини та Європейського регіону загалом вирішується в маленькому тірольському містечку.

Пеніцилін замість пива

Під час екскурсії директор із виробництва активних речовин Стефані Йеднер зупиняється перед приміщенням на межі заводської території. «Раніше в цьому будинку була броварня», – пояснює хімік із докторським ступенем. Оскільки після Другої світової війни пеніцилін був потрібний більше, ніж алкоголь, австрійці після 1945 року просто переобладнали ферментаційні установки броварні під виробництво антибіотиків.

Нині інша війна спричинила дефіцит. До того ж у Кундлі вже не можна було пакувати препарати через обмежену кількість паперу та картону. Це стало ще однією причиною того, що Sandoz не зміг відреагувати на зростання попиту на пеніцилін.

Проблеми в Кундлі за кілька місяців навіть переросли в дилему. На відміну від інших галузей, у виробництві антибіотиків неможливо зростання операційних витрат перекласти на плечі клієнтів. «Ціни на ліки регулюються, тож ми отримуємо лише збільшені витрати», – зауважує С. Йеднер.

Проблеми австрійського заводу тепер дісталися й Німеччини: щоб допомогти виробникам антибіотиків, міністр охорони здоров'я країни Карл Лаутербах (СДПН) тимчасово призупинив дію базових цін на антибіотики для дітей. Отже, до кінця року виробники можуть встановлювати вищі ціни. Крім того, К. Лаутербах розробив закон про проблеми в постачанні, що має на меті зміцнити виробництво активних речовин для ліків у ЄС.

У Кундлі вважають ці ініціативи першим кроком у правильному напрямку. «Для нас це означає не зростання прибутковості, а покриття збільшених витрат на сировину», – підкреслює С. Йеднер. З іншого боку, Федеральна асоціація німецьких фармацевтів не вважає запропонований план достатньо далекосяжним. Так, закон про нестачу поставок «обов'язково слід покращити», а аптекам має бути надано «більше свободи у виборі препаратів-замінників». Асоціація Pro Generika також закликає до змін, адже закон не передбачає будь-яких стимулів для інвестицій у виробництво антибіотиків.

Ханнес Вернер також долучився до боротьби з дефіцитом постачання. З початку року заводом у Кундлі керує менеджер Sandoz із багаторічним досвідом. Він виконує дуже важку роботу, тому що коливання попиту на пеніцилін виходять за межі досвіду менеджера. «Під час пандемії попит на препарати пеніцилінового ряду впав на 20%. Усі носили маски, й інфекційні захворювання майже не поширювалися», – пояснює Х. Вернер.

Після пандемії попит на пеніцилін подвоївся. У бізнес-колах це сприймають як надмірний попит. Виробники такої дефіцитної

продукції зазвичай задоволені. Х. Вернер же втрачає сон через нестачу. «Ми виробляємо не просто якісь продукти, а ліки, котрі життєво необхідні багатьом пацієнтам», – каже менеджер. Щоб забезпечувати продукцію заводу тих, хто цього потребує, у вересні минулого року Ханс Вернер найняв ще 250 кваліфікованих робітників і різко збільшив завантаження виробничих потужностей. Майже всі ділянки заводу тепер працюють сім днів на тиждень у три зміни. «Ми працюємо на повну потужність», – наголошує Х. Вернер.

Державна субсидія

Оскільки й цього недостатньо для задоволення попиту, завод у Кундлі наразі розширюється. Ханс Вернер хоче збільшити виробництво наступного року на 15-25%. Це стало можливим завдяки австрійським платникам податків. Уряд Австрії вклав у виробника 50 мільйонів євро. Загалом Sandoz інвестує 200 мільйонів євро у розширення своїх потужностей.

Зважаючи на залежність Китаю від антибіотиків, асоціація Pro Generika розглядає розширення як «дуже актуальний крок», котрий також може стати «новаторським для внутрішньої політики Німеччини».

На завершення екскурсії Стефані Йеднер зупиняється перед щойно збудованим цехом. У ньому гігантська кількість бульйону незабаром буде піддана подальшій обробці в новому ферментативному процесі. Це дозволить заощадити стільки електроенергії, скільки споживають 10 тисяч домогосподарств. Саме така економія XXL має забезпечити довгострокове виживання підприємства.

Попри зусилля в Кундлі, поки неясно, коли пеніцилін знову буде доступний без обмежень. Пан Х. Вернер вважає, що проблеми в постачанні можна усунути лише «поетапно». Він пов'язує з нинішньою кризою й ще одну надію: «Сподіваюся, що цінність лікування антибіотиками знову буде визнано».

Andreas Macho, The World. Ein Werk soll es richten. 18. Juni 2023 Welt am Sonntag NR. 25.

Переклала з нім. **Юлія Котикович**

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я
4-54-СНД-РЕЦ-0723

Здоров'я України^С[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:

поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,
електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

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

Вартість редакційної передплати:

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

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

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

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, хімотерапія»

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

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

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

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

ЗМІСТ



ДЕРМАТОЛОГІЯ

Нове в дерматології: огляд онлайн-конгресу
«Київські дерматологічні дні 2023»

Л.Я. Федорич, Р.Р. Яремкевич, О.О. Сизон та ін. 30-31

Дерматофітія стоп:

що обрати для лікування?..... 33-34

Використання блокаторів інтерлейкіну-17
у дерматології за межами псоріазу

Б.В. Литвиненко 35

Терапія акне комплексними гомеопатичними препаратами:
доцільність, можливості та ефективні комбінації

Т.Л. Можина 36-37

Огляд щорічної літньої дерматологічної конференції

Товариства асистентів лікарів-дерматологів

(SDPA-2023) 38-39

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Прихильність пацієнтів із цукровим діабетом до метформіну
знижує ризик серцево-судинних подій:

популяційне когортне дослідження..... 3

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

В Україні стартував проєкт «Всетурбота.

Медико-соціальна допомога вдома» 6

Новини МОЗ 7

Новини світової медицини 9

НЕВРОЛОГІЯ

Застосування антигістамінних засобів
для симптоматичного лікування інсомнії

М.В. Хайтович 10-11

Церебральна хвороба дрібних судин:
механізми виникнення, клінічні прояви,
діагностика та ведення пацієнтів

Р.В. Свістільнік, Л.В. Степанюк 12-13

Місце холінергічної фармакотерапії
у корекції постінсультних когнітивних
та неврологічних порушень

С.Г. Бурчинський 16-17

Старт хвороби дрібних судин розпочинається

з артеріальної гіпертензії: взаємозв'язок, механізми патології
та вирішення проблеми патогенетично

М.М. Орос 19-20

ПЕРЕДПЛАТА НА 2023 РІК!





ВСЕТУРБОТА

Медико-соціальна
допомога вдома

В Україні стартував проєкт «Всетурбота. Медико-соціальна допомога вдома»

В Україні розпочали роботу команди ініціативи «Всетурбота. Медико-соціальна допомога вдома», створені агенцією One Health у рамках Україно-швейцарського проєкту «Діємо для здоров'я» за фінансової підтримки Швейцарської агенції розвитку та співробітництва (SDC) і технічної допомоги Університетських клінік Женеви.

У межах ініціативи «Всетурбота» команди надають медичну та соціальну допомогу маломобільним людям старшого віку з важкими чи хронічними неінфекційними захворюваннями й особам з інвалідністю за місцем їхнього проживання. Наразі послуга надається у двох пілотних об'єднаних територіальних громадах (ОТГ) Рівненщини – Здолбунівській та Демидівській.

До складу команди «Всетурботи» входять медсестра, соціальний працівник і водій, які виїжджають до залучених у проєкт мешканців ОТГ додому та надають їм базовий догляд. Медсестра проводить огляд та оцінку стану пацієнта, надає рекомендації щодо догляду. Соціальний працівник виконує оцінку потреб пацієнта у соціальній підтримці та за необхідності надає її. У певних випадках до команди долучаються психолог і сімейний лікар. Якщо пацієнт цього потребує, команда «Всетурботи» видає засоби гігієни, медичного призначення та пересування.

Команди «Всетурботи» тісно співпрацюють із мобільними медичними командами «Діємо для здоров'я», закладами первинної медико-санітарної допомоги та соціального захисту в регіоні. Запити на послуги команди

«Всетурботи» надходять від сімейних лікарів у громаді, установ соціального захисту та голів місцевих громад.

*«Всетурбота» – це не класична гуманітарна ініціатива. Ми прагнемо розвинути послугу «догляд удома» на рівні громади. Після декількох візитів у віддалені райони Рівненщини ми зрозуміли, що доглядальникам як із кола рідних, так і соціальним працівникам не вистачає професійних навичок для надання якісної допомоги вдома. Тому ми плануємо провести навчання в пілотних громадах, щоб допомогти доглядальникам якнайкраще підтримувати людей, які потребують цієї допомоги», – зазначає **Наталія Ольберт-Сінько, керівна партнерка агенції One Health.***

Протягом травня-червня 2023 року послугами ініціативи скористалися вже понад 3000 осіб. З вересня 2023 року проєкт стартує у Львівській, Дніпропетровській, Полтавській областях. Мета ініціативи «Всетурбота» – відпрацювати робочу модель послуги «догляд удома» в чотирьох пілотних областях та масштабувати її на національному рівні.



Про Україно-швейцарський проєкт «Діємо для здоров'я»

Україно-швейцарський проєкт «Діємо для здоров'я» («Скорочення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні») має на меті зменшити тягар хвороб і запобігти передчасній смерті від НІЗ. Проєкт реалізується за підтримки Швейцарії, яка надається через Швейцарську агенцію розвитку та співробітництва (SDC). Проєкт упроваджується на національному, регіональному (у Львівській, Дніпропетровській, Полтавській, Рівненській та Херсонській областях) та територіальному рівнях (робота з громадами). Детальніше на сайті <https://www.actforhealth.in.ua> та на Фейсбук-сторінці проєкту.



«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. Пасечнікова**, 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
Випусковий редактор
Менеджер із реклами**В'ячеслав Килимчук**
Галина Теркун
Зоя МаймескулЛітературне редагування / коректура:
Анастасія Божко
Ірина Колесник
Дизайн/верстка:
Юлія Фітисова
Олена Дудко
Наталія Дехтяр-ДігузоваРедакція **zu@health-ua.com**
Відділ реклами та маркетингу **zoaya@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: липень 2023 р.

Замовлення № 1034046 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).

НУКС ВОМІКА-ГОМАКОРД /
ХЕПЕЛЬ / ХЕПЕЛЬ Н

Лікарські засоби

Дія^{1,3}

- Протизапальна
- Спазмолітична
- Жовчогінна

Показання

- Функціональні порушення з боку ШКТ (шлунково-кишковий тракт)¹
- Гастрит, дуоденіт¹
- Виразка шлунка¹
- Виразковий коліт¹
- Дивертикуліт¹
- Дисбіоз кишечника, метеоризм¹
- Функціональні порушення печінки^{1,2,3}
- Хронічний гепатит³
- Хронічний холецистит³
- Холангіт та ЖКХ (жовчнокам'яна хвороба)³
- Хронічний ентерит³
- Хронічний коліт³

1 – Нукс Вомика-Гомакорд
2 – Хепель
3 – Хепель Н

Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарські засоби та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

Нукс Вомика-Гомакорд, краплі оральні. РП UA/3126/01/01 від 20.07.2020. Склад. Діючі речовини: 100 г препарату містить: Bryonia D30, Bryonia D200, Bryonia D1000, Bryonia D2, Bryonia D6, Bryonia D10, Bryonia D15, Citrullus colocynthis D3, Citrullus colocynthis D10, Citrullus colocynthis D30, Citrullus colocynthis D200, Lycopersicon clavatum D10, Lycopersicon clavatum D30, Lycopersicon clavatum D1000, Lycopersicon clavatum D3, Strychnos nux-vomica D30, Strychnos nux-vomica D15, Strychnos nux-vomica D10, Strychnos nux-vomica D200, Strychnos nux-vomica D1000, Strychnos nux-vomica D2, допоміжні речовини: етанол 96 % вода очищена. Препарат містить 33 % об. етанолу 96 %. 1 мл препарату містить 21 краплю. Побічні реакції: В осіб з підвищеною чутливістю до компонентів препарату можливі такі алергічні реакції, як кропив'янка, свербіж.**Хепель, таблетки.** РП UA/7887/01/01 від 22.12.2017. Склад. Діючі речовини: 1 таблетка містить: Chelidonium majus D4, Sinchona pubescens D3, Citrullus colocynthis D6, Lycopersicon clavatum D3, Myristica fragrans D4, Phosphorus D6, Silybum maritimum D2, Veratrum album D6, допоміжні речовини: маніто стеврал, лактоза, моногідрат. Побічні реакції: У подібних випадках можливі реакції гіперчутливості.**Хепель Н, розчин для ін'єкцій.** РП UA/5818/01/01 від 20.03.2017. Склад. Діючі речовини: 1,1 мл розчину містить: Chelidonium majus D6, Sinchona pubescens D2, Citrullus colocynthis D5, Lycopersicon clavatum D2, Myristica fragrans D3, Phosphorus D5, Silybum maritimum D1, Veratrum album D5, допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: У подібних випадках можуть виникати реакції гіперчутливості після застосування препаратів, що містять янтар або янтарин.

Виробник: «Біологічне Хайльміittel Хель Хел'с/Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Маєт заведеною Замовником ТОВ «УКРАЇНСКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 27.02.2023 р.

НОВИНИ МОЗ

Систему якості й контролю під час заготівлі крові та її компонентів удосконалено відповідно до євростандартів

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України затвердило порядок створення та підтримки функціонування системи якості для закладів служби крові. Крім того, відповідно до нововведень, чітко визначені показники якості, безпеки й умов зберігання донорської крові та її компонентів. Це дозволить стандартизувати систему якості та впровадити кращі європейські практики щодо забезпечення безпеки донорської крові на всіх етапах циклу – від збору до кінцевого використання.

«Кожен літр крові та кожен компонент крові, який потрапляє до реципієнта, проходить відповідний контроль якості. Наразі ми трансформуємо та підсилюємо систему якості та контролю, незважаючи на умови війни, відходимо від застарілих радянських підходів до перевірених і визнаних у світі практик. Зазначені зміни охоплюють всі процеси, починаючи від забору донорської крові та її компонентів, завершуючи наданням трансфузіологічних послуг у закладах охорони здоров'я», – зазначив заступник міністра, головний державний санітарний лікар Ігор Кузін.

З метою вдосконалення процесів заготівлі, тестування, перероблення, зберігання, розподілу і реалізації крові та її компонентів, а також самої системи якості суб'єктами системи крові здійснюватиметься постійний моніторинг ефективності процесу не менше одного разу на рік. Нові вимоги стануть чинними через рік після завершення воєнного стану.

Наказ МОЗ від 02.05.2023 № 818, зокрема, імплементує три директиви ЄС, пов'язані із системою якості для закладів служби крові: 2002/98/ЄС, 2004/33/ЄС та 2005/62/ЄС. Крім того, чинний наказ МОЗ від 09.03.2010 № 211 лише частково містить вимоги ЄС до стандартів якості й безпеки крові та її компонентів, водночас відсутні норми щодо повідомлення про серйозні несприятливі випадки і реакції та порядок їх розслідування.

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

Gedeon Richter на варті здоров'я

Уже понад 15 місяців триває жорстока та виснажлива війна за Україну, за її майбутнє. За цей час наша країна зазнала колосальних людських втрат і значних фінансових збитків. Завдяки західним партнерам наші збройні сили отримують високоточне озброєння та впевнено продовжують нищити ворога. Втім, економічна ситуація в країні продовжує залишатися вкрай напруженою. Чимало наших громадян змушені були залишити свої домівки та переїхати до безпечніших куточків України, багато хто втратив роботу й опинився в скрутному фінансовому становищі. На тлі постійних ракетних обстрілів і тривалого стресу стан здоров'я багатьох людей суттєво погіршився, значно зросла частота серцево-судинних ускладнень та нервово-психічних розладів. Велика кількість осіб потребує психологічної підтримки, кваліфікованої медичної допомоги та забезпечення якісними лікарськими засобами. Ситуацію намагаються рятувати соціально відповідальні фармацевтичні компанії, які здійснюють поставки необхідних лікарських засобів у вигляді гуманітарної допомоги та дотримуються стриманої цінової політики. Однією з таких компаній є добре відома Gedeon Richter. Про діяльність компанії у період війни, проблеми та подальші перспективи її розвитку напередодні Дня медичного працівника ми попросили розповісти голову українського представництва Gedeon Richter Іштвана Якубовіча.



І. Якубовіч

? Як вплинула повномасштабна війна на діяльність українського представництва Gedeon Richter?

– Початок бойових дій виявився для нас цілком несподіванкою. Було відсутнє розуміння щодо того, як розгортатимуться події надалі, що чекатиме країну в майбутньому та як за таких умов слід діяти. Насамперед потрібно було забезпечити безпеку та всебічну підтримку співробітникам українського представництва компанії. Ми допомагали евакуювати сім'ї наших працівників до безпечніших куточків країни та за кордон, продовжували виплачувати їм заробітну плату. Коли доступ до фінансових ресурсів у багатьох громадян був обмеженим, це було надзвичайно важливим рішенням. На рівні групи Gedeon Richter була організована благодійна ініціатива для допомоги українським колегам та їхнім родинам. Багато хто з угорських колег займаються волонтерською діяльністю та продовжують допомагати українським біженцям, які потребують допомоги. Сьогодні представництво працює у звичному режимі. Компанія зберігає робочі місця, сплачує податки, підтримуючи економіку України.

Слід згадати, що з початком повномасштабного російського вторгнення в Україну значно загострилася проблема забезпечення медичних установ і пацієнтів лікарськими засобами, адже чимало складів із медикаментами було знищено в ході бойових дій, а логістичні ланцюги порушилися. Gedeon Richter не стояла осторонь цих проблем і на прохання українських благодійних фондів і громадських організацій розпочала налагоджувати поставки необхідних лікарських засобів у вигляді гуманітарної допомоги. Також за сприяння компанії було організовано постачання гуманітарної допомоги через міжнародні центри допомоги. В той період невизначеності та фінансової нестабільності це мало критично важливе значення для хворих.

Як соціально відповідальна компанія Gedeon Richter також надала гуманітарну допомогу населенню України, спрямувавши кошти на рахунки благодійних фондів (благодійна служба Мальтійського ордена та благодійної організації Jónak lenni jó), які опікувалися українськими біженцями, котрі виїхали до Угорщини. Загалом компанія надала гуманітарної допомоги на 1,1 млн євро.

? Чи вплинула війна на асортимент препаратів Gedeon Richter, представлених на українському фармацевтичному ринку? Які препарати займають провідні позиції?

– З початком війни Gedeon Richter в Україні щодня намагається брати участь у збереженні

здоров'я і поліпшенні якості життя нашого населення. Відчуваючи відповідальність за забезпечення вкрай необхідними та важливими лікарськими препаратами українських пацієнтів, компанія зберегла всю лінійку своєї продукції на вітчизняному фармацевтичному ринку. Загалом компанії, що входять до складу Richter Group, виробляють понад 200 найменувань лікарських засобів, серед яких є оригінальні препарати, генерики, засоби, що виробляються за ліцензіями. Всі ці препарати забезпечують ефективно, сучасне та доступне лікування майже в усіх терапевтичних сферах. Компанія спеціалізується на розробці та виробництві засобів для лікування захворювань центральної нервової, серцево-судинної систем, а також препаратів для жіночого здоров'я.

Вже декілька поколінь лікарів і провізорів знають про такі відомі бренди, як Кавінтон, Мідокалм, Верошпірон, Панангін, Екватор, Гропрінозин, Ніфуроксазид Ріхтер, Регулон, Ліндинет, Окситоцин-Ріхтер тощо, неодноразово застосовували й продовжують використовувати їх у своїй практиці.

Gedeon Richter є однією з небагатьох компаній у світі, які представляють повний асортимент гінекологічних лікарських засобів; компанія займається розробкою і впровадженням інноваційних лікарських засобів, що застосовуються в репродуктивній медицині, а також препаратів для лікування доброякісних гінекологічних захворювань. Сьогодні лінійка гінекологічних препаратів Gedeon Richter представлена нещодавно зареєстрованими інноваційними лікарськими засобами та низкою відомих брендів, які за тривалий час існування на фармацевтичному ринку продемонстрували не лише високу ефективність і безпеку, а й здобули довіру пацієнтів.

? Якими науковими розробками наразі займається Gedeon Richter та які інноваційні препарати нещодавно було введено на ринок?

– Сьогодні дослідницька діяльність компанії зосереджена на відкритті та розробці ефективних препаратів для боротьби із захворюваннями центральної нервової системи. Основна увага приділяється молекулам, які можуть використовуватися для лікування хронічного болю, шизофренії та тривожних розладів. Останнім досягненням у дослідженні оригінальних препаратів компанії є антипсихотичний препарат карипразин, що реалізується в Україні та країнах ЄС під торговою назвою Реагіла. Карипразин

був розроблений дослідниками Gedeon Richter для лікування біполярної манії та шизофренії спільно з компанією Allergan. Препарат був затверджений Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) за обома показаннями в 2015 році й почав маркетуватися компанією Allergan у США із 2016 року. В 2017 році Європейська комісія надала ліцензію на продаж карипразину в країнах ЄС для лікування шизофренії у дорослих пацієнтів.

Ще одним інноваційним препаратом є Лензетто® – єдиний трансдермальний препарат у вигляді спрею для системної замісної терапії естрогенами, при застосуванні якого відбувається вивільнення естрадіолу. Трансдермальний спрей відновлює нестачу естрогенів у період постменопаузи та пом'якшує симптоми менопаузи.

? Яких цінностей дотримується Gedeon Richter у своїй діяльності?

– Нині наша компанія продовжує реалізовувати принципи, запроваджені ще 120 років тому її засновником Гедеоном Ріхтером:

- ✓ відповідальне управління бізнесом із високим рівнем корпоративного керівництва;
- ✓ створення якісних робочих місць із хорошою оплатою праці;
- ✓ розуміння цінності наших співробітників і захист їхньої безпеки;
- ✓ забезпечення доступу до наших продуктів тим, хто цього потребує;
- ✓ мінімізація впливу нашої продукції та діяльності на навколишнє середовище;
- ✓ підтримка громадських проєктів і заохочення наукових інновацій.

? Які побажання Ви хотіли б передати українським лікарям напередодні Дня медичного працівника?

– Хочеться подякувати кожному лікарю, медичній сестрі, фельдшеру за самовіддану працю, яка допомагає українському народу встояти в тяжкій боротьбі за мир, волю та своє майбутнє! У цій тяжкій війні українські медичні працівники продовжують гідно виконувати свою місію, а також рятувати людські життя, незважаючи на постійну загрозу, зруйновані лікарні, надскладні умови праці. Ми пишаємося тим, що маємо можливість опосередковано долучитися до їхньої роботи, забезпечуючи терапевтичний процес доступними та якісними лікарськими засобами.

Підготував В'ячеслав Килимчук



ДАЙДЖЕСТ **НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ**

Пристрій, який забезпечує виявлення різних варіантів вірусу COVID-19 у повітрі приміщень всього за 5 хвилин

Пандемія COVID-19 завершилася, проте вчені й далі шукають способи виявлення SARS-CoV-2 в навколишньому середовищі в режимі реального часу. Поєднавши останні досягнення в технології відбору проб аерозолів і техніку ультрачутливого біосенсора, дослідники з Вашингтонського університету в Сент-Луїсі (США) створили монітор, який може виявити будь-який із варіантів цього вірусу в кімнаті приблизно за 5 хв.

Відносно недорогого перевіреного пристрою може використовуватися в лікарнях і закладах охорони здоров'я, школах та громадських місцях для виявлення SARS-CoV-2 і потенційно визначати наявність інших респіраторних вірусів, як-от вірус грипу та респіраторно-синцитіальний вірус (RSV). Професор неврології Джон Сіпріто і доцент Карл Юеде, які раніше розробили мікроімуноелектродний (MIE) біосенсор, що виявляє бета-амілоїд як біомаркер хвороби Альцгеймера, зацікавилися, чи можна його перетворити на детектор SARS-CoV-2. Разом із Раджани Чакрабарті та його командою, котра має досвід створення приладів у реальному часі для вимірювання токсичності повітря, вони спробували дослідити це питання. Щоб модифікувати біосенсор, дослідники замінили антитіло, яке розпізнає бета-амілоїд, на нанотіло лами, яке розпізнає спайковий білок вірусу SARS-CoV-2. Розробив це нанотіло Девід Броуді у своїй лабораторії в Національному інституті здоров'я (NIH). Дослідники стверджують, що воно маленьке, його легко відтворити та модифікувати, а тому вартість його виготовлення невисока.

Електрохімічний підхід на основі нанотіла є швидшим у виявленні вірусу, оскільки не потребує реагенту або багатьох етапів обробки. SARS-CoV-2 зв'язується з нанотілами на поверхні, і можна індукувати окислення тирозинів на поверхні вірусу за допомогою квадратно-хвильової вольтамперометрії, щоб отримати значення кількості вірусу в зразку. Більшість комерційних пробовідбірників біоаерозолів працюють із порівняно низькою швидкістю потоку, натомість монітор дослідників має швидкість потоку орієнтовно 1000 л/хв, що робить його одним із найшвидших у цьому сегменті. Він компактний, зручний і простий у використанні: ідентифікуючи наявність вірусу, пристрій подає світловий сигнал, у такий спосіб сповіщаючи адміністраторів про необхідність збільшити потік повітря або циркуляцію в кімнаті.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-39419-z>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу [Health-ua.com](https://health-ua.com)
<https://health-ua.com>

ЗМІСТ

ФАРМКОМПАНІЯ

Один завод має це виправити.....	4
Gedeon Richter на варті здоров'я.....	8

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

НПЗП у мультимодальній стратегії контролю гострого болю: фокус на німесулід	
О.Є. Коваленко.....	14-15

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Вплив вірусного навантаження на тяжкість перебігу ГРВІ	
О.А. Голубовська.....	27-28

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Вирішення проблем антисептики: фокус на повідон-йод	
S.J. Monstrey.....	41

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Деякі аспекти перебігу та лікування харчових токсикоінфекцій у дитячому віці: акцент на кишечнику	
О.Ю. Белоусова.....	22-23

Гастроентерологія • Дайджест	24
------------------------------------	----

РЕВМАТОЛОГІЯ

Діацереїн проти нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні остеоартриту колінного суглоба: метааналіз	43
---	----

АЛЕРГОЛОГІЯ

Синдром Лаелла: клінічні ознаки, діагностика, лікування	
О.А. Галушко	46

Антигістамінні препарати II покоління: як уникнути небажаних лікарських взаємодій	
А.Є. Богомолов	47

М.В. Хайтович, д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Застосування антигістамінних засобів для симптоматичного лікування інсомнії

Сон є життєво необхідним біологічним процесом для нормального функціонування організму, адже саме якісний сон істотно впливає на фізичний та психомоторний розвиток людини, емоційний стан, розумову діяльність, пам'ять тощо.



М.В. Хайтович

Структура сну

Відомо про 2 фази сну: сон зі швидкими рухами очей (rapid eye movement, REM) і сон без швидких рухів очей (неREM); остання розподіляється на 3 стадії – N₁-N₃ [12]. Кожна фаза та стадія сну характеризується особливостями м'язового тону, патернів мозкових хвиль і рухів очей. Приблизно 5 хв витрачається на здійснення переходу від неспання до легкого сну (стадія N₁), при цьому температура тіла знижується, м'язи розслаблюються. Очі повільно рухаються з боку в бік; можливе легке пробудження. Під час сну N₂, який триває від 10 до 25 хв, пульс і дихання сповільнюються. Сон N₃ відомий як глибокий сон, за якого дихання сповільнюється і стає регулярнішим; артеріальний тиск і пульс знижуються на ≈20-30% нижче рівня неспання; гіпофіз виділяє гормон росту, який стимулює відновлення тканин і м'язів; виробляються інтерлейкіни, що підвищують активність імунної системи [19].

Типовий нічний сон складається із 4-6 циклів сну із прогресуванням стадій сну в такому порядку: N₁, N₂, N₃, N₂, REM; тривалість кожного циклу в середньому становить 90 хв [13]. Приблизно 75% сну витрачається на стадії неREM, причому більша частина – на стадію N₂ (≈50% усього нічного сну) [19].

Фаза REM-сну відображає активність мозку (сприяє навчанню та пам'яті). В цей час артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і дихання збільшуються, з'являються сновидіння. Перший REM-період є коротким, але з настанням ночі стає тривалішим, тоді як періоди неREM сну – коротшими.

Якість сну та час, який припадає на кожну стадію сну, можуть бути змінені через депресію, старіння, черепно-мозкові травми, вплив лікарських засобів і порушення циркадного ритму.

Гальмівними медіаторами, що сприяють сну, є ГАМК, яка вивільняється нейронами переднього гіпоталамусу, а також аденозин. Вони пригнічують нейрони, що сприяють неспанню.

Сучасні відомості про гістамінергічну систему

Ацетилхолін, дофамін, норадреналін, серотонін, гістамін і пептид гіпокретин підтримують стан неспання (рис. 1).

Флуоресцентна гістохімія, яка дозволяла виявити в мозку наявність норадреналіну та серотоніну, не змогла локалізувати в центральній нервовій системі (ЦНС) гістамінергічну систему. Лише після того, як за допомогою імуногістохімічних досліджень виявлено наявність у мозку гістамінергічної системи, гістамін отримав статус нейротрансмітера. Подальші електрофізіологічні та біохімічні дослідження продемонстрували наявність у ЦНС 4 рецепторів, пов'язаних з G-білками (H₁, H₂, H₃ та H₄). Протягом останнього десятиліття наявність численних фармакологічних і молекулярних інструментів для вибіркового маніпулювання гістамінергічною передачею спричинила значний прогрес у розумінні функціональної ролі гістаміну в ЦНС [19].

Гістамінергічні нейрони відіграють важливу роль у регуляції різних поведінкових і фізіологічних функцій, у т. ч. збудження, стрес, навчання і пам'ять, сприйняття болю,

баланс рідини, терморегуляція, різні нейроендокринні функції.

Ще 30 років тому було доведено, що гістамін деполаризує коркові нейрони людини через дію на H₁-рецептор, посилюючи поведінкове збудження [17].

Завдяки дії через рецептори H₁ та/або H₃ гістамін відіграє ключову роль у регуляції сну і неспання. Доведено, що вивільнення гістаміну в гіпоталамусі й інших цільових ділянках було найвищим під час неспання. Також установлено, що введення агоністів гістамінових H₁-рецепторів зумовлює неспання, тоді як антагоністів H₁-рецепторів – покращення сну, збільшення денної сонливості, зниження концентрації уваги. Спинномозкові рівні гістаміну знижуються в разі патологічних станів, за яких основним симптомом є гіперсонливість, тому гістамін був названий субстанцією для пробудження [19].

У людей нейрони, що містять гістамін, розподіляються в туберомамільному ядрі (ТМЯ), розташованому роstralно від соскоподібних тіл і каудально від перехрестя зорового нерва, утворюючи дно третього шлуночка в задньому гіпоталамусі, а також

навколо нього. Саме гістамінергічні нейрони ТМЯ відіграють вирішальну роль у підтримці стану високої активності під час неспання [19], припиняючи свою активність під час неREM та REM-сну.

На рисунку 2 представлено регулювальну роль гістамінергічних нейронів у забезпеченні стану неспання.

Інсомнія

Інсомнія (від лат. in – не, somnus – сон) – розлад сну, що характеризується недостатньою тривалістю чи незадовільною його якістю або поєднанням цих явищ протягом значного періоду часу. Інсомнія може проявлятися труднощами засинання, та/або частими нічними пробудженнями, та/або труднощами повернення до сну, та/або пробудженням раніше бажаного часу.

Інсомнія асоціюється зі значним дистресом і порушеннями денного функціонування [1]; порушує нейропластичність мозку, сприяючи психічним розладам [16], погіршенню якості життя, загостренню хронічних захворювань. Так, доведено, що інсомнія, зумовлена ослабленням гальмівного процесу в корі головного мозку, може

бути причиною розвитку артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда та хронічної серцевої недостатності. Зменшення тривалості сну (<6 год/добу) – один із чинників ризику розвитку ожиріння, цукрового діабету 2 типу. Коротка тривалість сну також може зумовлювати підвищення смертності. З інсомнією пов'язують підвищений ризик депресії, тривоги, зловживання психоактивними речовинами, самогубства, автомобільні аварії, а із хронічною інсомнією – імунну дисфункцію.

Згідно із 3-м виданням Міжнародної класифікації розладів сну (ICSD-III), інсомнію можна класифікувати так: хронічна (пацієнт відчуває порушення сну протягом останніх 3 міс щонайменше 3 р/тиж), короткочасна (порушення сну спостерігалися протягом 3 міс), інша. Гостра інсомнія відмічається менше 1 міс.

Вважається, що на інсомнію страждають ≈10% дорослого населення, але її симптоми час від часу виникають ще в 20%. У 40% випадків інсомнія зберігається протягом 5 років [15].

Інсомнія може супроводжувати перебіг багатьох захворювань, у т. ч. гострих респіраторних, що здатне суттєво впливати як на якість життя пацієнта, так і на ефективність лікування основного захворювання.

Пацієнти на прийомі в лікаря можуть не скаржитися на інсомнію, тому важливо виявити її під час збору анамнезу. Є сенс запитати в хворого, чи має він такі симптоми: подовжене засинання, поверхневий сон, часті пробудження серед ночі, занадто раннє пробудження, неможливість продовжити сон. За наявності цих скарг доцільно призначити терапію інсомнії.

Напрями лікування інсомнії

Лікування інсомнії може бути як немедикаментозним (насамперед призначається когнітивно-поведінкова терапія), так і з використанням різних фармакологічних засобів (бензодіазепінів, ГАМК-агоністів небензодіазепінового ряду, агоністів рецепторів мелатоніну, селективних та неселективних антагоністів гістамінових H₁-рецепторів, антидепресантів, антипсихотиків, протисудомних засобів тощо) [11].

Бензодіазепіни тривалий час використовувалися як основний клас снодійних препаратів, оскільки вони підвищують поріг збудження в стадії N₃ і під час фази REM [7]. Подовження бензодіазепінами стадії N₂ неREM-сну може зумовлювати суб'єктивне покращення якості сну без пробуджень. Однак зміни неREM і REM-сну асоціюються з дефіцитом концентрації уваги та робочої пам'яті, збільшенням маси тіла [14]. Вживання есзопіклону асоціюється зі значними побічними ефектами, а дані щодо безпеки застосування лемборексанту є непереконливими. Доксепін, селторексант і залеплон добре переносялися, але дані щодо їхньої ефективності неоднозначні. Багато ліцензованих препаратів (у т. ч. бензодіазепіни, даридорексант, суворексант, тразодон) можуть бути ефективними за лікування гострої інсомнії, але асоціюються з поганою переносимістю. Мелатонін і рамелтеон не пов'язані зі стабільно ефективним результатом [3].

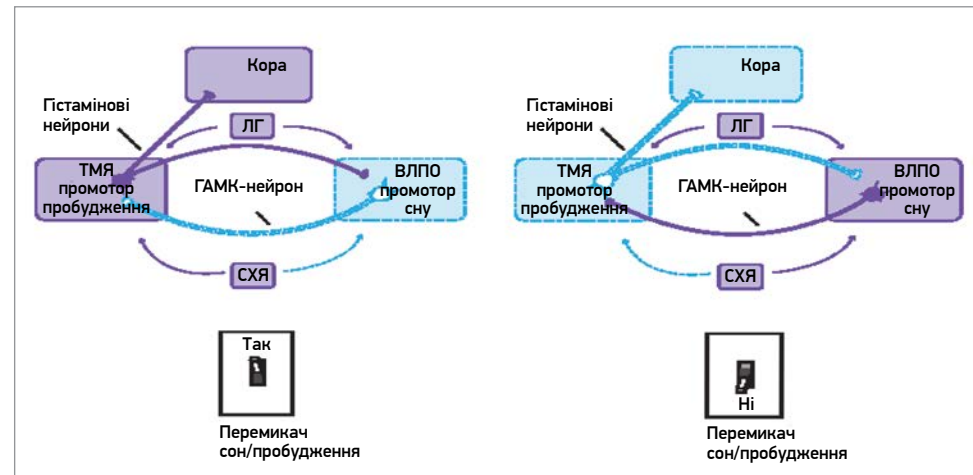


Рис. 1. Основні нейротрансмітери, які підтримують стан неспання [9]

Примітки: АХ – ацетилхолін; ДА – дофамін; НА – норадреналін.

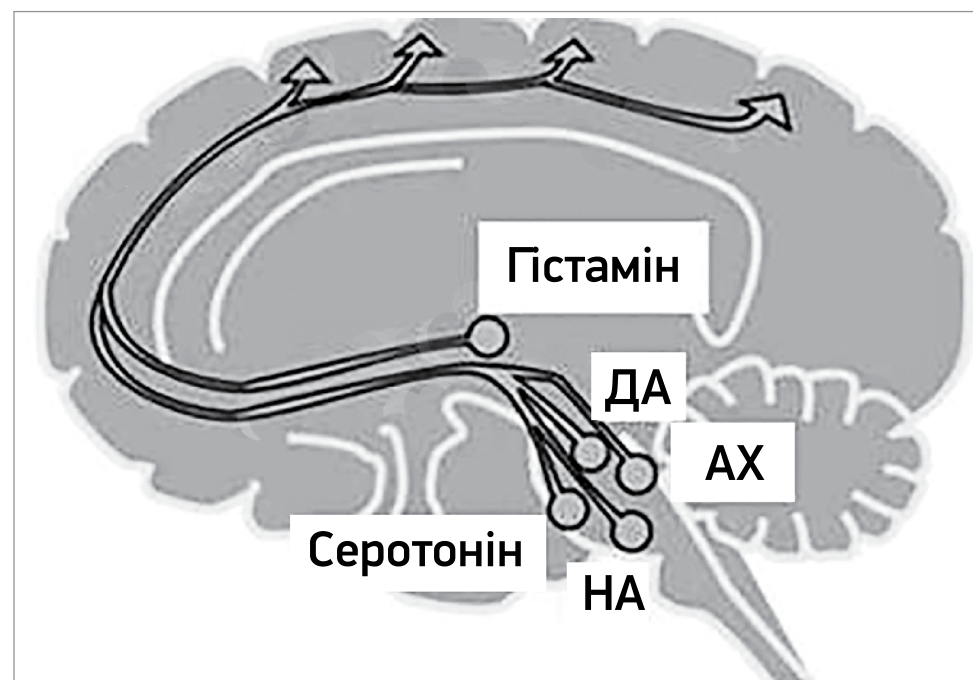


Рис. 2. Активністьгістамінергічної системи та регуляція сну/неспання

Примітки: А (денний час) – перемикач увімкнено (неспання); Б (нічний час) – перемикач вимкнено (сон); ВЛПО – вентролатеральне преоптичне ядро; ГАМК – гамма-аміномасляна кислота; ЛГ – латеральний гіпоталамус; СХЯ – супрахіазматичне ядро; ТМЯ – туберомамільарне ядро.

Таблиця. Параметри фармакокінетики антигістамінних лікарських засобів I покоління [2]

Параметри	Доксиламін	Дифенгідрамін	Гідроксизин
T _{макс} , год	1	2-3	2
Об'єм розподілу, л/кг	0,5-30	3,3-6,6	7-16
% зв'язку з білками плазми крові	98	78-85	Не доступно
T _{1/2} , год	10	2,4-9,3	14-25

Використання антигістамінних лікарських засобів при інсомнії

Ще на початку ХХ ст. уперше виявлено седативні побічні ефекти антигістамінних препаратів.

У наш час для симптоматичного лікування інсомнії застосовують антигістамінний препарат I покоління – доксиламіну сукцинат, що належить до класу етаноламінів і запроваджений до клінічного використання в ЄС ще наприкінці 1950-х років; діє шляхом конкурентного інгібування гістаміну на H₁-рецепторах, причому зв'язування є легко зворотним. Седативний ефект іноді обмежує клінічне використання доксиламіну за алергічних станів, коли цей ефект є небажаним, однак він забезпечує додаткове показання – симптоматичне лікування безсоння [20].

Доксиламін схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) в 1978 році як безрецептурний засіб для покращення сну. Крім снодійної, чинить антихолінергічну та місцеву анестезувальну дію [2]. Вплив на ЦНС здебільшого обумовлений здатністю долати гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуватися з центральними H₁-рецепторами.

При застосуванні доксиламіну в формі таблеток час настання максимальної концентрації у крові становить 1-2 год; препарат метаболізується в печінці шляхом N-деалкілювання до N-десметилдоксиламіну та N, N-дидесметилдоксиламіну з використанням ізоферментів цитохрому P-450 CYP2D6, 2C9, 1A2; виводиться з організму переважно нирками [4, 10].

В таблиці наведено параметри фармакокінетики доксиламіну, дифенгідраміну та гідроксизину – антагоністів H₁-гістамінових рецепторів зі снодійним ефектом. Перевагами доксиламіну є коротший період максимальної концентрації у крові (T_{макс}), отже, й більш ранній початок снодійного ефекту, а також помірний період напіввиведення (T_{1/2}).

Проведено низку досліджень, результати яких довели перспективність використання доксиламіну за інсомнії. Так, за результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження 2931 післяопераційного пацієнта встановлено значний терапевтичний ефект доксиламіну на сон у дозі 25 мг [10].

За результатами порівняльного дослідження [18] встановлено, що доксиламін за ефективністю снодійного ефекту не поступається золпідему.

У Франції доксиламін використовують при гострій інсомнії [6], однак його можна застосовувати також за хронічної [5]. Звертають увагу на доцільність використання доксиламіну в разі наявності порушень сну в останню третину ночі, а не лише для покращення засинання [6].

Доксиламін не порушує структури сну та не чинить індукувального впливу на ферменти метаболізму лікарських засобів.

Компанія «Фармак» розробила комбінований препарат Сонобарбовал у формі крапель, який містить доксиламін, а також етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти та розчин ментолу в ментоловому ефірі кислоти ізовалеріанової (валідол) [8].

Як відомо, етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти полегшує викид ГАМК, інгібує її зворотне захоплення, а також чинить агоністичний вплив на аденозин- і бензодіазепінові рецептори. Цим обумовлено седативні, транквілізуювальні, а також спазмолітичні властивості цього компонента. Валідол чинить помірну седативну дію, подразнює рецептори слизових

оболонок, стимулює утворення і вивільнення енкефалінів, ендорфінів тощо.

Сонобарбовал рекомендують застосовувати одноразово внутрішньо в ½ склянки води за 15-30 хв до сну (завдяки рідкій формі препарат швидко абсорбується, що суттєво зменшує T_{макс} і пришвидшує ефект

самого препарату). Рекомендована разова доза складає 12 крапель (7,5 мг доксиламіну), тоді як максимальна – 24 краплі (15 мг доксиламіну).

Отже, лікарський засіб Сонобарбовал доцільно використовувати для лікування гострої та хронічної інсомнії.

Сонобарбовал має такі переваги:

- доксиламін – снодійний засіб, що довів свою ефективність та безпечність; використовується для лікування інсомнії у країнах ЄС і США, дозволений FDA;
- етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти та валідол – це додаткова заспокійлива, анксиолітична, рефлекторна коронаророзширювальна та спазмолітична дія, що важливо для лікування інсомнії, пов'язаної

зі стресами, нервовими перенапруженнями, надмірною тривожністю тощо;

- рідка форма пришвидшує настання ефекту порівняно з таблетками;
- Сонобарбовал дозується краплями, що надає змогу індивідуально підбирати дозу для пацієнта в діапазоні 12-24 краплі.

Відтак, Сонобарбовал може бути рекомендований як засіб для лікування гострої та хронічної інсомнії, спричиненої стресами, тривожністю тощо, а також для покращення сну пацієнтів, у котрих інсомнія з'явилася на тлі іншого захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції.

Сонобарбовал

заспокійливе снодійне



Сонобарбовал
Краплі

12-24 краплі розчинити у півсклянки води та приймати за 15-30 хв. до сну

* - М.В.Хайтович, «Застосування антигістамінних засобів для симптоматичного лікування інсомнії», Медична Газета «Здоров'я України», №12 (548) 2023. Реклама лікарського засобу, інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. РП №ЦА/7971/01/01 №630 від 06.03.2020. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/web-сайт: www.farmak.ua

Переваги Сонобарбовал*:

- ✦ При інсомнії, викликаній стресами та тривожністю
- ✦ При інсомнії, викликаній іншими захворюваннями
- ✦ Не порушує структури сну
- ✦ Доксиламін – снодійний засіб, що довів свою ефективність та безпечність, використовується для лікування інсомнії в країнах ЄС та США, дозволений FDA
- ✦ Додаткова заспокійлива, анксиолітична, рефлекторна коронаророзширювальна та спазмолітична дія за рахунок вмісту етилового ефіру α-бромізовалеріанової кислоти та валідолу.
- ✦ Рідка форма Сонобарбовал пришвидшує настання ефекту
- ✦ Можна індивідуально підбирати дозу від 12 до 24 крапель

Церебральна хвороба грібних судин: механізми виникнення, клінічні прояви, діагностика та ведення пацієнтів

Продовження. Початок у № 10, 11.

4 тип: запальна й імуноопосередкована ЦХДС

Ризик будь-якого інсульту є вищим у разі більшості ревматичних захворювань, ніж у загальній популяції, особливо у віці до 50 років. Ревматоїдний артрит і системний червоний вовчак (СЧВ) підвищують ризик ішемічного та геморагічного інсульту на 60-100% відносно загальної сукупності [47].

Незважаючи на наявність меншої кількості судинних факторів ризику в хворих на СЧВ, ніж у пацієнтів без системної патології з інсультом такого самого віку, особи із СЧВ мали схожу чи більшу кількість деяких ознак ЦХДС. У хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами спостерігається більше розширення периваскулярних просторів і показників гіперінтенсивності білої речовини, а також є вираженішою поверхнева атрофія мозку [48].

Хоча точна патофізіологія не зовсім зрозуміла, ймовірно, деякі фактори ризику ушкодження ендотелію, які виникають у разі СЧВ, наприклад, активація комплементу, відкладення імунних комплексів, можуть стимулювати цереброваскулярне запалення, що спричиняє можливість розвитку ЦХДС, а також відповідальні за розвиток щонайменше деяких із лакунарних ішемічних інсультів [2].

На основі імунологічних, патологічних та візуалізаційних особливостей з боку ЦНС при системних захворюваннях основні патофізіологічні зміни можна класифікувати як васкуліт і васкулопатію. Васкулопатія і васкуліт зумовлюють ендотеліальну дисфункцію шляхом утворення імунних комплексів. Васкуліт визначається як запальний інфільтрат і деструктивні зміни кровоносної судинної стінки, тоді як васкулопатія – як проліферація ендотеліальних клітин, потовщення судинної стінки та звуження просвіту судини без запального інфільтрату. Ушкодження ендотелію за системних хвороб пов'язані з відкладенням імунних комплексів і активацією комплементу. Антиендотеліальні антитіла, які виробляються в умовах системної патології, індукують прозапальні фактори й адгезію моноцитів до ендотеліальних клітин із подальшим запаленням стінок судин, що може спричинити стеноз просвіту дрібних судин, незапальну

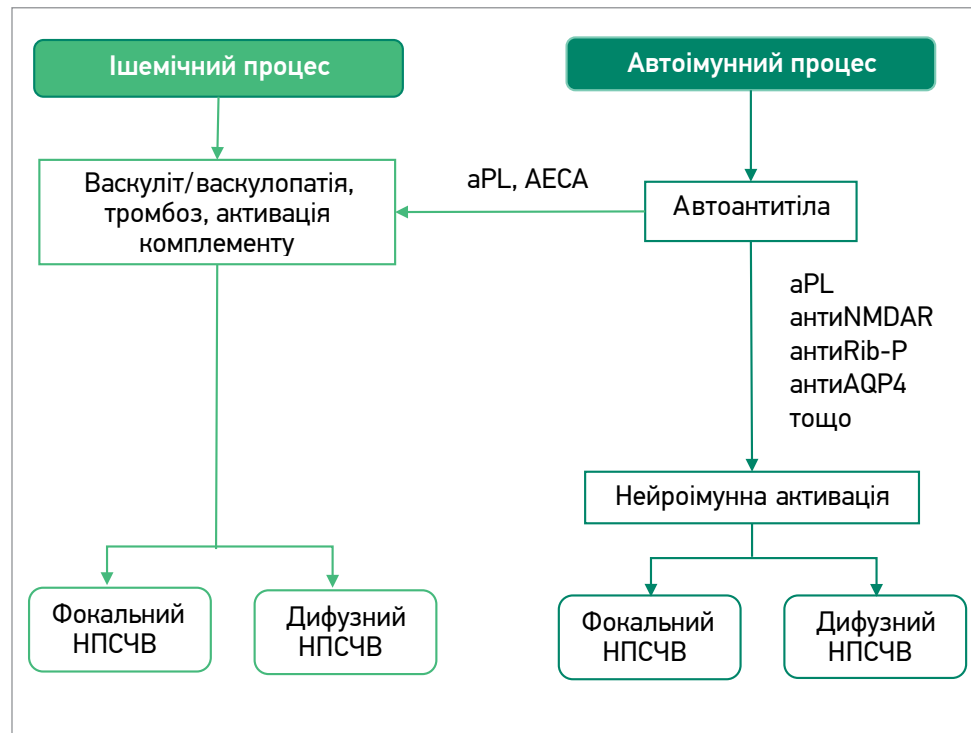


Рис. 9. Ішемічні й автоімунні механізми, що сприяють нейропсихіатричним проявам СЧВ (НПСЧВ)
Примітки: автоантитіла, пов'язані з обома (ішемічним, автоімунним) шляхами: АЕСА – антитіла до ендотеліальних клітин; антиАQP4 – антиаквапорин 4; антиNMDAR – антиN-метил-D-аспаратний рецептор; антиRib-P – антирибосомальний Р-білок; aPL – антифосфоліпідні антитіла (модифіковано з Ota Y. et al., 2022) [36].

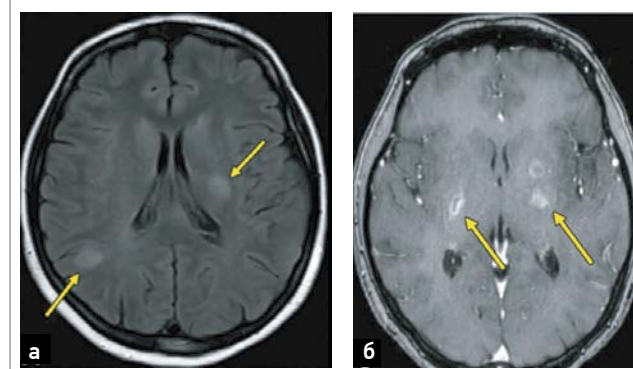


Рис. 10. а) МР-зображення (FLAIR) з ураженням білої речовини (васкуліт/васкулопатія) у правій тім'яній ділянці та на лівому променевому віничку в хворій з нейропсихіатричними проявами СЧВ; б) осьове Т1-зважене МРТ-зображення з контрастним посиленням виявляє периферичне посилення (стрілки), що свідчить про гостре запалення внаслідок васкуліту, васкулопатії (лакунарний інсульт) (згідно з Ota Y. et al., 2022) [36]

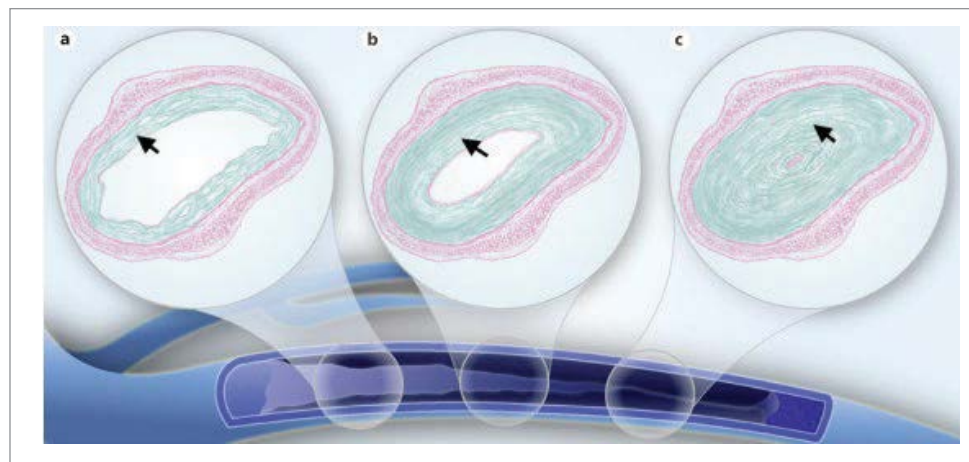


Рис. 11. Концентричне відкладення колагену в мозковій венозній системі при ВК із поступовою оклюзією просвіту судини (згідно з Nan D. et al., 2019) [34]

васкулопатію, оклюзію мікросудин, мультифокальні мікроінфаркти, внутрішньочерепну емболію та/або мікрокрововилив (рис. 9) [36].

Васкуліт і васкулопатія уражають переважно артеріоли та капіляри, що зумовлює звивистість судин, гіалінізацію, проліферацію ендотелію, периваскулярне запалення або гліоз. Васкуліт, пов'язаний із системними патологіями,

та васкулопатія також можуть уражати середні й дрібні судини, отже, це спричиняє хронічні мікросудинні ішемічні зміни, лакунарні інфаркти, атрофію мозку, великі інфаркти, внутрішньопаренхіматозний крововилив, мікрокрововиливи чи субарахноїдальний крововилив. На тлі васкуліту та васкулопатії МРТ виявляє гіперінтенсивні (на Т2-зважених, ослаблених рідиною інверсійних

зображеннях FLAIR), гіпоінтенсивні ділянки (на Т1-зважених зображеннях) у церебральній білій речовині; вони здебільшого поширені в підкірковій, глибокій, перивентрикулярній ділянках. Лакунарні інфаркти на МРТ-зображеннях виглядають як Т1-гіпоінтенсивні та Т2-гіперінтенсивні вогнища, пов'язані з навколишньою гіперінтенсивністю на FLAIR (рис. 10) [36].

5 тип: ВК

Наявність і ступінь тяжкості гіперінтенсивності білої речовини традиційно приписували оклюзійній артеріопатії, але нещодавні дані також свідчать про глибокий колагеноз мозкових венул і пов'язаний з ним вазогенний набряк. Посмертні дослідження тканини мозку показали, що концентричне відкладення колагену в глибокій мозковій венозній системі (наприклад, стеноз або оклюзія просвіту) корелює з тяжкістю гіперінтенсивності білої речовини (рис. 11) [15].

Глибокі мозкові вени беруть участь у дренажі навколишньої білої речовини. При ЦХДС зміни в глибоких мозкових венах часто спостерігалися разом з ушкодженням білої речовини. Припускається, що венозні порушення можуть спричинити ушкодження білої речовини через збільшення інтерстиціальної рідини, що є результатом гемодинамічних змін [53].

Термін «ВК» було запропоновано й описано Moody та співавторами у 1995 році. За допомогою гістологічних досліджень підтверджено потовщення стінки просвіту венул, що є результатом відкладення колагену I і III типів, а це зумовлює стеноз або оклюзію судини. Схожі зміни можуть спричинити церебральну гіперперфузію, порушення дренажної системи та вазогенний набряк у венах навколо перивентрикулярної білої речовини. По-перше, стеноз або оклюзія просвіту у венах підвищує опір судини і венулярний тиск, що знижує церебральний кровоток, зумовлюючи ішемію; по-друге, венозна оклюзія здатна впливати на дренажну систему в перивентрикулярній білій речовині, отже, закупорка судини інтерстиціальною рідиною може спричинити вазогенний набряк, що зумовить порушення ГЕБ. Порушення роботи венозної системи асоціюється з лейкоареозом при старінні, хворобою Альцгеймера, CADASIL (рис. 12) [19, 34].

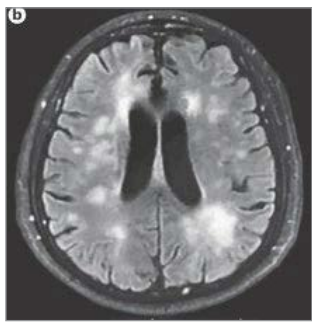


Рис. 12. Лейкоареоз у разі ВК навколо шлуночка (Fazekas 3) (згідно з Nan Di et al., 2019) [34]

Останні дослідження надають попередні докази того, що венулярна звивистість може бути раннім маркером нейровізуалізації захворювання дрібних судин і корелювати з гіперінтенсивністю білої речовини та/або церебральними мікрокрововиливами. Механізми, що лежать в основі збільшення венулярної звивистості, є багатогранними і, ймовірно, передбачають збільшення церебрального венулярного тиску (схожого на той, що сприяє утворенню варикозного розширення вен кінцівок), зміну еластичності судинної стінки, дегенерацію гладкої мускулатури та ендотеліальних клітин, а також ремоделювання позаклітинного матриксу, базальної мембрани. Ймовірно, через вікове зниження еластичності внутрішня яремна вена втрачає свою компенсаторну здатність підвищувати трансмуральний тиск і тим самим схиляє церебральну венулярну систему до венулярної гіпертензії. Численні вади розвитку венулярної системи також можуть впливати на венулярний кровообіг [10].

Порушення церебрального венулярного кровообігу можна виявити за допомогою вимірювання ретроградного кровотоку у внутрішній яремній вені; головний церебральний венулярний шлях відтоку дренажу поверхневу та глибоку венулярну систему мозку через поперечний і сигмоподібний синуси. Попередні спостереження доводять, що яремний венулярний рефлюкс є тісно пов'язаним із гіперінтенсивністю білої речовини за старіння та нейродегенеративних розладів, припускаючи, що гемодинамічні зміни церебрального венулярного відтоку можуть відігравати вирішальну роль у ЦХДС [44].

Яремний венулярний рефлюкс, пульс-хвильова енцефалопатія були нещодавно запропоновані як механізми ушкодження білої речовини. Яремний венулярний рефлюкс належить до спонтанного рефлюксу яремної вени під час процедури Вальсальви чи спокою; його основною причиною є різниця тиску між двобічними клапанами яремної вени. Патологічні зміни в результаті інтракраніальної венулярної гіпертензії, спричиненої яремним венулярним рефлюксом, можуть бути причиною ушкодження білої речовини. Патологічні зміни можуть передбачати ушкодження ГЕБ, гіперперфузію, ВК, церебральні порушення авторегуляції кровотоку та дисфункцію ендотеліальних клітин [26].

Отже, ВК просторово поєднується з перивентрикулярним лейкоареозом та інфарктами, а також з'являється

в контексті деменції. Механізми, за допомогою яких виникають ВК і причини ушкодження тканин, залишаються остаточно не вивченими. Жорсткість артерій вище за течією може спричинити більшу пульсвальну силу венул, що зумовлює механічний вплив і ушкодження стінки венули, а стеноз, спричинений ВК, імовірно, підвищує опір судин, посилює гіперперфузію, зумовлену артеріосклерозом, створюючи хибне коло. Крім того, оскільки колаген – потужний активатор тромбоцитів, підвищення регуляції колагену в стінці венул також може сприяти місцевому тромбозу [14].

6 тип: інші ЦХДС

Неамілоїдна дегенерація мікроросудин за хвороби Альцгеймера. Посмертні дослідження демонструють, що ЦХДС, яка включає невеликі кортикальні та підкіркові інфаркти, мікроінфаркти, мікрокровотечі, розширення периваскулярних просторів, гіперінтенсивність білої речовини, зазвичай зустрічається як у спорадичних, так і в сімейних випадках хвороби Альцгеймера [17].

З'являться все більше доказів порушення структури та функції кровоносних судин мозку на дуже ранніх доклінічних стадіях хвороби Альцгеймера. Виникають структурні зміни ендотелію, перицитів і базальної мембрани мікроциркуляторного русла, що відображають вплив генетичних факторів, медіаторів запалення, вазоактивних пептидів, а також (як пряму, так і непряму) відповіді на амілоїдні білки. Ці структурні та фізіологічні зміни церебральної судинної системи впливають на регенерацію судин, регуляцію метаболічного забезпечення нейронів, цілісність ГЕБ, а також метаболізм, транспорт, кліренс багатьох молекул, включаючи амілоїдний білок (Aβ). Наслідки цих змін – погіршення, зниження та невідповідність мозкової перфузії при хворобі Альцгеймера, розпад ГЕБ, паренхіматозне ураження головного мозку, подальше ураження судинної мережі. Транскриптоміка цереброваскулярних клітин і вдосконалені методи візуалізації судин головного мозку додатково підкреслюють ключову роль дисфункції судинної системи в розвитку та прогресуванні хвороби Альцгеймера [11].

Пострадіаційна ангіопатія. Променева терапія продовжує відігравати центральну роль як ефективний терапевтичний метод лікування різноманітних пухлин і судинних утворень у ЦНС. Хоча планування і методи радіотерапії істотно еволюціонували за останні декілька десятиліть, структури, що оточують цільове ураження, неминуче зазнають впливу радіації. Широкий спектр радіаційно-індукованих змін може спостерігатися під час візуалізації після лікування. Гістопатологічно радіація може чинити шкідливий вплив на ендотеліальні клітини судин, а також на нейрогліальні клітини. Крім того,

радіація спричиняє окислювальний стрес і запалення, що зумовлює цикл подальших клітинних токсичних ефектів і ушкодження тканин. З огляду на час радіаційне ушкодження можна розподілити на 3 фази: гостру, ранню відтерміновану та пізню відтерміновану. Гострі та ранні відтерміновані ушкодження зазвичай є такими, що минають, та зворотними, тоді як пізні відтерміновані зазвичай незворотні [54].

Радіаційно-індуковані телеангіоектазії або мікрокрововиливи, спричинені радіацією, – одне з поширених ускладнень, яке впливає на мікроциркуляцію. Церебральні мікрокрововиливи – незначні округлі зони сигнальної порожнечі, видимі на T2*-GRE (T2*-градієнтного ехо) або SWI (зважених по магнітній сприйнятливості послідовностей) МРТ-зображеннях, що зазвичай мають діаметр 2-5 мм, але можуть досягати 10 мм. Церебральні мікрокрововиливи здебільшого не видно на КТ, FLAIR, T1- або T2-зважених послідовностях (рис. 13) [41].

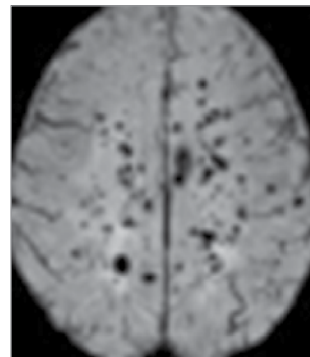


Рис. 13. На SWI-зображеннях – численні мікрокрововиливи в підкірковій та глибокій білій речовині обох півкуль, спричинені опроміненням мозку (згідно з Roongpiboonsopit D. et al., 2014) [41]

Розташування мікрокровотеч, зумовлених радіацією, відрізняється від церебральних мікрокрововиливів, спричинених гіпертонічною ангіопатією, ЦАА, дифузним аксональним ушкодженням. Церебральні мікрокровотечі внаслідок гіпертонічної ангіопатії зазвичай локалізуються в базальних гангліях, таламусі, стовбурі мозку та мозочку, тоді як частковий розподіл (особливо в задній кірковій ділянці) є характерним для ЦАА. Дифузне аксональне ушкодження після травми також може зумовити церебральні мікрокрововиливи, більшість з яких розташовані в лобних і скроневих ділянках. Розташування радіаційно-індукованих мікрокрововиливів зазвичай залежить від місця опромінення. Ускладнення променевої терапії залежать від загальної дози, віку пацієнта, основного захворювання та супутньої терапії [41].

У дослідженнях R. Moretti та співавт. (2020) у пацієнтів, які зазнали впливу вищих доз радіації (30-65 Гр), спостерігали зниження когнітивних функцій та поведінки, що спостерігається при субкортикальній судинній деменції з лобною апраксією, апатією, зміни ходи, але зі швидшим початком. У когнітивних порушеннях, спричинених радіацією, ймовірно, задіяні численні механізми [29].

Активним осередком ураження радіотерапії мозку є ділянки білої речовини, зокрема внутрішня капсула, базальні ганглії, гіпокамп, субвентрикулярна зона. В усіх випадках радіаційне ураження всередині мозку здебільшого локалізується на кірково-підкіркових лобних петлях, які об'єднують і обробляють потік інформації з коркових зон, де задіюватимуться виконавчі функції таламуса, субталамуса, мозочка. Активні механізми, які запускає радіотерапія, схожі на ті, що спостерігаються за ЦХДС, а це спричиняє деменцію. Основні мішені радіотерапії поза пухлиною – ГЕБ, дрібні судини, передбачувані механізми, окислювальний стрес і нейрозапалення, тісно пов'язані зі зміною субодиниці рецептора NMDA [29].

Під час візуалізації радіаційно-індукована лейкоенцефалопатія характеризується високою інтенсивністю сигналу білої речовини головного мозку на T2-зважених або FLAIR-зображеннях (послідовність «інверсія – відновлення» з ослабленим сигналом від рідини) (рис. 14) [18].

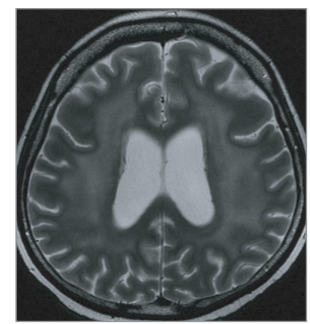


Рис. 14. Аксиальні T2-зважені зображення через 6 міс після радіотерапії, що демонструють симетричну дифузну гіперінтенсивність білої речовини й атрофію, які прогресували протягом курсу (згідно з Katsura M. et al., 2021) [18]

Зазвичай з'являється дифузне та симетричне ураження після променевої терапії усього мозку з відносним збереженням підкіркового відділу, U-волокон, мозолистого тіла, сірої речовини. Ураження білої речовини спочатку виникають навколо перивентрикулярної білої речовини та дифузно прогресують згодом зі змінами різного ступеня до церебральної атрофії протягом місяців або років. Радіаційно-індукована лейкоенцефалопатія є загальноновизнаною як пізній відтермінований несприятливий ефект; розвивається через декілька місяців після опромінення. Патологічні механізми передбачають ушкодження олігодендроцитів, що спричиняє елімінацію аксонів і руйнування ендотелію судин, а це зумовлює коагуляційний некроз, потовщення судин, вогнищеву мінералізацію. Радіаційно-індукована лейкоенцефалопатія може перебігати субклінічно чи спричинити когнітивний дефіцит, що передбачає порушення пам'яті, концентрації уваги, виконавчих функцій (іноді з розвитком деменції, порушенням ходи). В пацієнтів, які отримували променеву терапію всього мозку внаслідок метастазів, повідомляється, що частота індукованої радіацією лейкоенцефалопатії становить ≈30% до 6 міс і 100% до 3 років [18, 54].

Далі буде.



НПЗП у мультимодальній стратегії контролю гострого болю:

фокус на німесулід

Гострий біль виникає у госпіталізованих та амбулаторних пацієнтів на певному етапі клінічного перебігу захворювання, завжди супроводжує хірургічні втручання та маніпуляції. Біль запускає складний нейрогормональний каскад, який є токсичним для майже кожної системи органів. Клінічні й соціально-економічні наслідки неконтрольованого болю зумовлені більшою тривалістю перебування в стаціонарі, більшою кількістю повторних госпіталізацій, візитів до лікарів і підвищеним ризиком розвитку стійкого хронічного болю після виписки та використання опіоїдів. Отже, лікування гострого болю має бути пріоритетом клініциста та закладу охорони здоров'я [1].

Останніми десятиліттями окреслилася та набула розвитку концепція покращення контролю болю і зменшення небажаних ефектів від прийому ліків шляхом упровадження мультимодальної анальгезії. Мультимодальна анальгезія як стратегія «раціональної поліпрагмазії» полягає у поєднанні низьких доз ліків із взаємодоповнювальними механізмами дії. Ця стратегія передбачає призначення всім пацієнтам, які відчувають гострий біль, відповідно підібраних неопіоїдних анальгетиків різних класів як альтернативи чи на додаток до опіоїдної терапії, причому застосування ліків відбувається планово, тобто

цілодобово, а не «за потреби» [2, 3].

Таке «меню контролю болю» може містити:

- ацетамінофен (парацетамол) – як універсальний і один із найбезпечніших анальгетиків першої лінії;
- НПЗП – як раціональний вибір за гострого запального болю різного походження;
- ад'ювантні анальгетики для полегшення нейропатичного болю (габапентиноїди, інгібітори зворотного захоплення серотоніну);
- кортикостероїди;
- NMDA-антагоністи;
- центральні альфа-адренергічні агоністи;

• системне застосування анестетиків (лідокаїн внутрішньовенно, інгаляційні анестетики);

- топічні засоби: лідокаїн, НПЗП, капсаїцин у лікарських формах для місцевого застосування);
- регіональні блокади нервів;
- фізичну, когнітивно-поведінкову терапію та інші нефармакологічні методи.

Не кожному пацієнту можна застосовувати вищезазначений арсенал, але кожен хворий, який відчуває біль, є кандидатом для оптимізації мультимодальної анальгезії. При плануванні мультимодальних схем знеболення слід урахувати джерела й особливості болювого синдрому, фактори ризику

несприятливих подій, потенційні лікарські взаємодії та загальний клінічний стан пацієнта [1].

НПЗП претендують бути основою схем мультимодальної анальгезії, оскільки мають численні переваги для контролю гострого болю; майже немає вагомих причин утримуватися від їхнього застосування. НПЗП, у т. ч. селективні інгібітори циклооксигенази 2 типу (ЦОГ-2), чинять сильний знеболювальний ефект у разі гострих болювих синдромів, що перевершує опіоїди при безпосередньому порівнянні в рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях [4]. Імовірно, це пов'язано з основним механізмом дії НПЗП, спрямованим на ключове джерело болю для багатьох гострих хворобливих процесів (синтез прозапальних цитокінів), на відміну від лише втручання в сигналізацію болю, що притаманно опіоїдам [5]. Окрім того, в деяких НПЗП виявлено додаткові (незалежні від ЦОГ) механізми впливу на запальний процес і протекторні властивості, наприклад, щодо суглобового хряща.

Дія НПЗП спрямована на ключове джерело болю, а не просто на перешкоджання сприйняттю болю, що робить їх одними з найефективніших і важливих анальгетиків, доступних для лікування гострого болю [1].

Хоча всі НПЗП мають побічні ефекти, масштаби небезпеки часто перебільшені та не підтверджуються опублікованими доказами. Передбачувана токсичність НПЗП, зумовлена їхнім механізмом дії, здебільшого не перешкоджає короткочасному використанню для лікування гострого болю, а непередбачувані реакції (ідіосинкразія) виникають у край рідко. Розглянемо деякі з поширених сумнівів щодо безпеки НПЗП.

Ризик кровотеч унаслідок антитромбоцитарного ефекту

НПЗП у звичайних терапевтичних дозах суттєво не впливають на тривалість кровотечі та післяопераційні кровотечі. Шлунково-кишкові ускладнення внаслідок інгібування простагландинів не посилюються за короткочасного

ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ УРГЕНТНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ³

Nimesulide
Ремесулід® Рапід

Rapid значить швидко*



ГРАНУЛЬОВАНИЙ ПОРОШОК ВІД БОЛЮ

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



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



застосування (<7 днів). У сумнівних випадках ці ризики можна додатково зменшити, обравши селективний інгібітор ЦОГ-2, оскільки антитромбоцитарні ефекти опосередковуються інгібуванням ЦОГ-1 [6, 7].

Рекомендація:

не відмовляйтеся від НПЗП за гострого болю через занепокоєння кровотечею, доки використовуються звичайні дози препаратів і короткочасно. Призначення селективного інгібітора ЦОГ-2 або супутніх гастропротекторних засобів можна розглянути в пацієнтів із високим ризиком шлунково-кишкової кровотечі [1].

Проблеми із загоєнням ран і зрощенням переломів

Старі дані, отримані на тваринах, і обмежені ретроспективні дослідження свідчать про можливість таких ефектів у НПЗП, однак новіші та якісніші проспективні дослідження цього не підтверджують. НПЗП (особливо селективні інгібітори ЦОГ-2) виявляються ефективними і безпечними для короткочасного застосування в ортопедичній та спінальній хірургії [8].

Розрив анастомозу після операції на шлунково-кишковому тракту (ШКТ)

Деякі дослідження свідчать про підвищений ризик розриву анастомозу при застосуванні неселективних НПЗП, але селективні інгібітори ЦОГ-2 не були пов'язані з цим ризиком в останніх метааналізах [9].

Рекомендація:

не відмовляйтеся від прийому ЦОГ-2, селективних НПЗП у пацієнтів після хірургічного втручання на ШКТ [1].

Великі серцево-судинні події після операції на серці

Селективні інгібітори ЦОГ-2 асоціювалися зі збільшенням частоти великих серцево-судинних подій після хірургічного втручання на серці, ймовірно, через несприятливий вплив на протромботичні шляхи. Слід уникати селективних інгібіторів ЦОГ-2 під час кардіохірургії, однак неселективні НПЗП безпечно використовувалися під час серцевих хірургічних втручань, а селективні інгібітори ЦОГ-2 безпечно застосовувалися в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, яким проводять несерцеві операції [10].

Ураження нирок

НПЗП пригнічують простагландин-залежні механізми збереження ниркової перфузії, а також знижують швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у періоди

зниження ниркового кровотоку, підвищуючи ризик гострого та хронічного ураження нирок у групах ризику. Саме тому всіх НПЗП та інгібіторів ЦОГ-2 зазвичай слід уникати пацієнтам із гострим ураженням нирок або хронічною хворобою нирок [11].

Німесулід: багатофакторний механізм дії

НПЗП – це хімічно різноманітна група молекул, які мають схожі протизапальні, знеболювальні, жарознижувальні та (за винятком ЦОГ-2-селективних препаратів) антитромбоцитарні властивості. Німесулід, хоча й належить до неселективних НПЗП, має переважну інгібіторну активність щодо ізоферменту ЦОГ-2. Німесулід чинить потужний аналгетичний, протизапальний та жарознижувальний ефекти, продемонстровані за >30-річну історію в численних клінічних дослідженнях і для широкого спектра больових станів [1, 12].

У 2014 році відбулася Міжнародна консенсусна зустріч, присвячена німесуліду в контексті сучасних даних щодо патофізіології та лікування гострого болю. Експерти дійшли такого консенсусу: здатність німесуліду впливати на різні медіатори та внутрішньоклітинні шляхи формування запального болю надають цьому НПЗП унікальний багатофакторний механізм дії [12].

Комплексна дія німесуліду проти запального болю зумовлена інгібуванням ізоферментів ЦОГ, агрегацією та міграцією нейтрофілів, утворенням і вивільненням гістаміну, утворенням токсичних метаболітів кисню, виробленням фактора активації тромбоцитів

(PAF), синтезом металопротеїназ (ММР), вивільненням цитокіну IL-6, синтезом й виділенням речовин P (SP), транслокацією протеїнакінази C у сенсорних нейронах [12].

Що стосується фармакокінетики, то німесулід швидко всмоктується із ШКТ після перорального прийому та розподіляється здебільшого в позаклітинних рідинах. Незначний об'єм розподілу (в межах 0,18-0,39 л/кг) зумовлює відсутність накопичення в різних тканинах і органах. Максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) досягається через 2-3 год після прийому. Дослідження в пацієнтів з остеоартритом показали, що відносно високі концентрації німесуліду також швидко досягаються в синовіальній рідині, а це свідчить про те, що німесулід також здатен модулювати медіатори запалення на рівні суглобів [13].

Фармакокінетика німесуліду відповідає швидкому початку його знеболювального ефекту. В порівняльному дослідженні німесуліду, диклофенаку, целекоксибу та рофекоксибу в хворих на ревматоїдний артрит усі ці НПЗП після прийому одноразової пероральної дози зменшували запальну гіпералгезію до механічної стимуляції. Проте в разі застосування німесуліду початок дії був швидшим, ніж при використанні інших досліджуваних препаратів; лише в пацієнтів, які отримували німесулід, ефект спостерігався вже через 15 хв після прийому [14].

Завдяки проведенню >200 клінічних досліджень оцінювали ефективність німесуліду за широкого спектра запальних і больових станів. На основі опублікованих доказів експерти Консенсусної групи щодо ролі німесуліду в лікуванні гострого

болю дійшли висновку, що цей НПЗП особливо підходить для лікування різних форм гострого запального болю, наприклад скелетно-м'язового/поперекового, післяопераційного/посттравматичного, головного болю і нападів мігрені, включаючи менструальну мігрень, а також при первинній дисменореї, гострому нападі подагри [12].

Застосування німесуліду в межах інструкції – **100 мг 2 р/день упродовж не більше 15 днів** – пов'язано з хорошою переносимістю. Загальний профіль безпеки німесуліду є схожим із таким інших НПЗП, але з меншим ризиком шлунково-кишкової токсичності порівняно з багатьма іншими препаратами цієї групи [12]. Ураження печінки – рідкісна побічна подія, відома для всього класу НПЗП. Повідомлялося про рідкісні та непередбачувані ураження печінки під час терапії німесулідом, тому в січні 2010 року Комітетом Європейського агентства з лікарських засобів для використання людиною (СНМР) було проведено повну оцінку користі та ризику німесуліду. У 2012 році СНМР було підсумовано, що переваги німесуліду переважають ризики при лікуванні пацієнтів із гострим болем і первинною дисменореєю [15]. Останні фармакоепідеміологічні дослідження продемонстрували, що частота реакцій з боку печінки під час застосування німесуліду становить $\approx 0,1$ на 100 000 пацієнтів, котрі отримували лікування, що відповідає діапазону інших НПЗП, які широко використовуються в клінічній практиці. Німесулід можна вважати цінною альтернативою коксибам через його зіставну ефективність і менший серцево-судинний ризик [12].

ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Ольга Євгенівна Коваленко:

– У наш складний час, коли до споконвічної проблеми болю додається маса інших проблем, привертають увагу прості рішення. Саме вони є гарантом виконання і мають пріоритетне значення вже на рівні первинної ланки медичної допомоги. Лікарі та пацієнти прагнуть швидкого полегшення болю не тільки завдяки ефективності препарату, але й мінімальним коштам, тому все більше звертають увагу на ліки українського виробництва, які за досить переконливий період часу вже заслужили на довіру населення через якість та ефективність. Крім того, як лікарів, так і пацієнтів дуже цікавить питання протипоказань і побічних ефектів, тому зрозуміла інформація до вживання препарату є суттєвою запорукою запобігання негативним наслідкам і невиправданій поліпрагмації.

Ремесулід® Рапід від АТ «Фармак» (Україна) – гранули для оральної суспензії, по 100 мг німесуліду в 1 саше. Цей лікарський засіб показаний для лікування гострого болю різного походження та первинної

дисменореї в дорослих і дітей віком від 12 років. За понад 30 років застосування в клінічній практиці німесулід довів ефективність при больових синдромах широкого спектра: суглобовому синдромі за остеоартриту, ревматоїдного артрити, болю в спині, шиї, лицьових болях, різних видів головного болю, болю, пов'язаного із запаленням при синуситах, отитах, болю до та після стоматологічних втручань тощо.

Лікарська форма Ремесулід® Рапід забезпечує зручність застосування як в амбулаторних умовах, так і в стаціонарі. Швидка абсорбція німесуліду після перорального прийому та початок знеболювальної дії вже в перші 15-20 хв руйнують стереотипи про переваги парентерального введення НПЗП. Ремесулід® Рапід є вдалою альтернативою ін'єкціям для швидкого полегшення гострого болю в будь-якій ситуації, коли пацієнт при свідомості, що розширює можливості до його застосування. Максимальна тривалість курсу лікування німесулідом становить 15 днів, що цілком достатньо для більшості випадків лікування гострого болю, наприклад нападу подагри чи ниркової кольки. Перевага передбачуваної фармакокінетики німесуліду – пацієнти літнього віку, а також діти не потребують корекції дози. Єдиний режим дозування 100 мг 2 р/добу є легким для сприйняття, а також зменшує імовірність неправильного застосування, що підвищує безпеку.

Враховуючи вищевикладене, думаю, що не буде новиною для всіх той факт, що саме цей препарат можна часто побачити не тільки в домашніх, але навіть у «тривожних» аптечках громадян нашої країни, що воює...

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

3

Місце холінергічної фармакотерапії у корекції постінсультних когнітивних та неврологічних порушень

Судинна патологія головного мозку сьогодні є найважливішою проблемою не лише неврології та клінічної медицини загалом; вона тісно пов'язана із соціальною сферою всього сучасного суспільства.

Як представник однієї з провідних форм «хвороб цивілізації» (поряд із психосоматикою і неврозами) цереброваскулярна патологія посідає одне із провідних місць у структурі захворюваності та смертності населення розвинутих країн. Для України зазначена ситуація також є вельми значущою, оскільки захворюваність на мозкові інсульти (МІ) останніми роками склала від 260 до 299 випадків на 100 тис. населення, що суттєво перевищує аналогічні показники в країнах Європи (в середньому – 200 випадків на 100 тис. населення) [10].

Одними з найважливіших із медичного та медико-соціального погляду є постінсультні розлади когнітивної сфери. Згідно з даними численних досліджень, частота виникнення постінсультних когнітивних порушень варіює у діапазоні від 12 до 71%, з яких до 40% складає ризик розвитку судинної деменції (СД) [10, 16]. Варто підкреслити, що постінсультні когнітивні порушення – одна з найбільш «класичних» та яскраво виражених форм когнітивного дефіциту загалом. Відносно нещодавно медичною спільнотою розроблено та узгоджено нові критерії діагностики судинних когнітивних розладів (СКР) [13]. Згідно із цими критеріями їхні основні характеристики є такими: послідовне прогресування, вогнищеві неврологічні ознаки та симптоми, нерівномірний розподіл когнітивних порушень у їхньому клінічному сенсі, наявність в анамнезі ішемічних уражень головного мозку (МІ), їхня нейровізуалізація і часовий взаємозв'язок серцево-судинних катастроф, когнітивних порушень [17]. У нейропсихологічному статусі в рамках когнітивного дефіциту в таких хворих має спостерігатися переважання проблем щодо швидкості обробки інформації, уваги та/або лобних регуляторних функцій.

Один із важливих факторів ризику розвитку, зокрема, СД – інсульт, що нещодавно було підтверджено завдяки великому проспективному дослідженню Великої Британії [12]. Частота постінсультної СД через 2 роки склала $\approx 34\%$ у пацієнтів із тяжким МІ, $\approx 8\%$ – у хворих із легким перебігом МІ. Ризик розвитку СД протягом 5 років був пов'язаний з віком, тяжкістю судинного ураження, наявністю попередніх МІ, дисфазією, базовим рівнем когнітивного функціонування, лейкоареозом, наявністю супутньої патології тощо. Загалом цереброваскулярні катастрофи збільшували ризик розвитку СД із 3,5 до 47 разів [12].

Водночас важливо підкреслити, що на СД припадає лише $\frac{1}{3}$ всіх постінсультних когнітивних розладів, інші $\frac{2}{3}$ – це легкі та помірні (синдром ПКР) варіанти когнітивного дефіциту, що мають прогресивний перебіг, причому смертність серед хворих із СКР постінсультної природи збільшується майже в 1,8 раза порівняно з пацієнтами, які перенесли МІ, але без когнітивних порушень [9, 10, 15].

Отже, своєчасна й адекватна корекція когнітивних розладів у постінсультному періоді може вважатися одним із найактуальніших напрямів фармакотерапії у рамках постінсультної реабілітації. Однак водночас спостерігається певний клінічний парадокс.

Як відомо, основними напрямками медикаментозної терапії у відновлювальному періоді МІ слід вважати:

- корекцію артеріального тиску;
- корекцію реологічних властивостей крові;
- стабілізацію тону мозкових судин;
- нормалізацію неврологічного та когнітивного дефіциту;
- загальнозміцнювальну терапію і стимуляцію адаптаційних можливостей організму [7, 11].

Необхідно зауважити, що із вищезазначених напрямів найдискусійнішим і малорозробленим залишається вибір лікарського засобу саме з метою корекції когнітивних порушень, що передбачає застосування адекватної стратегії нейропротекції, а також обрання відповідного лікарського засобу. Це пояснюється певною мірою обмеженою альтернативою рутинного використання таких засобів, коли часто призначаються «класичні» ноотропи та/або вазотропи засоби (пірацетам, ніцерголін, німодипін), які можуть чинити певний короткотерміновий ефект. Однак з огляду на сумнівної ефективності за довготривалої терапії, а також на досить суттєві побічні ефекти (особливо за тривалого застосування) [3, 14] ці засоби не можуть розглядатися як препарати вибору в хворих після МІ. З іншого боку, призначення препаратів із групи селективних інгібіторів ацетилхолінестерази (ІАХЕ) (донепезил, ривастигмін) є доцільним уже в разі клінічно виражених форм СД, але не при менш виражених (синдром ПКР), однак за частіших у ранньому постінсультному періоді форм когнітивних розладів. Активувальний вплив на холінергічну нейромедіацію як основу повноцінного функціонування когнітивної сфери залишається абсолютно необхідним компонентом фармакотерапії у постінсультному періоді загалом.

Саме тому перед клініцистами-неврологами в практичному сенсі постає завдання:

- 1) максимально широкого впливу на всі ланки холінергічної нейротрансмісії у пацієнтів у постінсультному періоді з метою корекції усіх проявів когнітивного дефіциту з одночасним бажаним впливом на вогнищеву неврологічну симптоматику, пов'язану з послабленням холінергічних процесів у зоні інсульту;
- 2) забезпечення високих стандартів безпеки лікування.

Особливу увагу привертає лікарський засіб, що формально належить до препаратів ІАХЕ, але має набагато ширший і унікальний механізм дії, а також спектр клініко-фармакологічних ефектів – Нейромідин® (іпідакрин).

Спроби впливу фармакологічним шляхом на мембранні іонні канали клітин – один із перспективних шляхів створення нових лікарських засобів. У другій половині ХХ ст. інтенсивні дослідження в цьому напрямі зумовили розробку певних препаратів – блокаторів натрієвих

(анестетики, деякі антиаритмічні, протисудомні засоби) та кальцієвих (антиаритмічні, серцево-судинні засоби) каналів, що здійснило революційний прорив у сучасній фармакології. Пошук засобів, що селективно впливають на калієві канали мембран клітини, почали проводити дещо пізніше. В 1970-ті роки експериментально доведено блокувальну дію на калієву проникність мембрани речовин – похідних амінопіридину, зокрема, їхнього першого представника – 4-амінопіридину. В результаті зазначеного ефекту спостерігаються подовження потенціалу дії, отже, й посилення стимуляції постсинаптичних структур. Окрім того, ці речовини чинять антихолінестеразну дію, тобто активують холінергічну нейромедіацію – одну із центральних ланок нейрогуморальної регуляції процесів життєдіяльності організму. Перші спроби використання деяких із похідних амінопіридину (4-амінопіридин, пімадин, такрин) у клінічній практиці не виявилися вдалим з огляду на їхні досить високу токсичність і схильність до розвитку небажаних ефектів (зокрема, проявів епілептогенної активності). Саме тому синтез, а також практичне впровадження нового засобу цієї групи – іпідакрину (препарату Нейромідин®), що зберігає усі позитивні сторони їхнього фармакологічного спектра і має сприятливі характеристики щодо безпечності, став значним кроком у сучасній неврології та психіатрії.

В основі дії Нейромідину лежить своєрідна фармакологічна комбінація – блокада калієвих мембранних каналів та інгібування холінестерази [1, 8].

Особливістю дії Нейромідину на калієвий ток можна вважати не просто його блокаду, а певною мірою регульовальну роль щодо окремих ланок калієвої проникності всередині клітини. Якщо Нейромідин® як блокатор калієвих каналів подовжує тривалість фази реполяризації, отже, активує і пролонгує дію первинного імпульсу на конкретний орган або структуру ЦНС, його вплив на затриманий калієвий ток, а також на проникність мембрани для іонів натрію є своєрідною «родзинкою» механізму дії Нейромідину, який забезпечує тривалість реполяризаційного ефекту, тобто покращення нервово-м'язової передачі, а також м'яку анальгетичну й седативну дію, що принципово відрізняє його як від ноотропів, так і від препаратів ІАХЕ.

Що стосується безпосереднього впливу Нейромідину на АХЕ, то його ефект є значно м'якшим (наприклад, порівняно із фізостигміном), але в клінічному сенсі він може бути цілком достатнім із погляду активації холінергічної передачі на тлі суттєвого покращення характеристик безпеки.

Нейромідин® має властивість безпечно-активно активувати холінергічні постсинаптичні М- (у нижчих дозах) та Н-холінорецептори (у вищих дозах), тобто він



С.Г. Бурчинський

може діяти і як прямий холіноміметик, що розширює можливості впливу на зазначену нейромедіаторну систему [5, 6, 8].

Нейромідин® чинить унікальний комплексний синаптичний ефект:

- 1) активує пресинаптичну ланку;
- 2) збільшує викид медіатора (ацетилхоліну) до синаптичної щілини;
- 3) зменшує руйнування медіатора під впливом АХЕ;
- 4) підвищує активність постсинаптичних структур [1].

У клінічному сенсі особливо важливими ефектами Нейромідину є:

- 1) стимуляція нервово-м'язової передачі. Нейромідин® сприяє розвитку вираженої скорочувальної реакції як скелетної, так і гладенької мускулатури. Особливо важливим є те, що ця стимуляція досягається фізіологічним шляхом, тобто посиленням природної реакції ефекторного органа на медіатор – ацетилхолін (як на пре-, так і на постсинаптичному рівні). Необхідно підкреслити, що на відміну від типових ІАХЕ переважну роль у забезпеченні вищезазначеної реакції має саме вплив Нейромідину на калієві канали пресинаптичної мембрани. Завдяки цьому універсальному механізму та системі взаємозв'язків холінергічних процесів з іншими медіаторними системами (серотонін-, пептидергічними тощо) реалізуються ефекти Нейромідину на нервово-м'язову передачу, тобто саме завдяки зазначеному механізму стає можливою корекція за участю Нейромідину залишкової вогнищеві симптоматики в постінсультному періоді, пов'язаної з руховою сферою, що дозволяє переоцінити стандарти уявлень про препарати ІАХЕ як переважно стимулятори лише когнітивної сфери;

2) вплив на ЦНС. Такий вплив Нейромідину також є комплексним і складається із мнотропної, психостимулювальної, антиастенічної, антидепресивної дії.

З огляду на роль ацетилхоліну як провідного нейромедіатора в ЦНС, безпосередньо відповідального за формування різних типів пам'яті, реалізацію процесів навчання, орієнтування тощо, можна прогнозувати наявність у Нейромідину позитивних у клінічному сенсі центральних ефектів.

Нейромідин® ефективно стимулює процеси формування пам'яті, особливо в умовах амнезії або вікозалежних порушень, сприятливо впливає на процеси навчання та збереження отриманих навичок, особливо в разі хронічного введення, зокрема при СКР різного ступеня вираженості (від синдрому ПКР до СД І стадії). За оцінками, ознаки клінічного поліпшення із застосуванням різних психометричних шкал (CGI, ADAS-cog, MMSE, PSMS тощо) спостерігаються вже через 2-3 міс прийому препарату.

Водночас спостерігається чітка дозозалежна дія – найбільша ефективність Нейромідину досягається за його застосування в більших дозах – 80 мг/добу, менш виражена – в дозі 40 мг/добу [2, 6]. Особливо актуальним є сприятливий вплив тривалого

прийому Нейромідину (≥ 1 рік) на темпи прогресування синдрому слабкості, зокрема постінсультної СД, які в цьому випадку суттєво сповільнювалися [6].

Психостимулювальна, антиастенічна, антидепресивна дія, імовірно, не є проявом специфічної активності Нейромідину, а залежить від наявності системи взаємозв'язків між нейромедіаторними системами в мозку. Існують дані щодо активації під впливом цього засобу адрено-, дофамін- і серотонінергічних систем у різних регіонах ЦНС, опосередкованої через холінергічну медіацію, що може бути відповідальним за розвиток зазначених ефектів. Але сама собою можливість у рамках постінсультної реабілітаційної терапії, зважаючи на психоемоційні й антиастенічні ефекти Нейромідину, зменшення дозування специфічних психотропних засобів (антидепресанти, анксиолітики), маючи на увазі їхню добре відому побічну дію, є дуже цінною характеристикою Нейромідину, що дозволяє підвищити безпеку лікування хворих після МІ загалом.

Окрім зазначеного позитивного впливу на когнітивну сферу, слід згадати клінічні дані щодо дії препарату Нейромідин® на відновлення рухової функції, зменшення порушень чутливості та трофіки, покращення мовної функції (особливо в хворих з інсультом середньої тяжкості) за рахунок активації пластичних процесів у ЦНС шляхом стимуляції холінергічної нейромедіації, процесів нейропластичності (утворення нових контактів між нейронами в ушкодженій ділянці мозку) [4-6].

Не можна не згадати про переваги Нейромідину перед ІАХЕ з погляду безпеки. Нейромідин® жодним чином негативно не впливає на психічну сферу та рухові функції, дуже рідко спостерігаються алергічні прояви. Побічні ефекти у вигляді диспептичних симптомів, тахікардії та рідких проявів кардіалгії найчастіше нівелюються зменшенням дози. Серйозні побічні ефекти в Нейромідину практично відсутні.

На фармацевтичному ринку України Нейромідин® виробництва АТ «Олайн-фарм» (Латвія) представлений у вигляді розчину для ін'єкцій по 5 і 15 мг/мл № 10, а також у формі таблеток по 20 мг № 50. Застосування Нейромідину не спричиняє жодних складнощів. Залежно від стану хворого в постінсультному періоді та наявності супутньої патології при когнітивних порушеннях на рівні синдрому ПКР Нейромідин® призначають спочатку у вигляді ін'єкцій 5 або 15 мг/мл упродовж 10-15 днів із подальшим переходом на таблетовану форму в дозі 20-40 мг/добу (1-2 таблетки) двічі на добу, тобто 40-80 мг/добу, що найчастіше і є оптимальною терапевтичною дозою. За наявності симптомів СД І стадії рекомендовано подальше титрування дози до рівня оптимальної терапевтичної шляхом щотижневого її підвищення на 2 таблетки/добу, при цьому максимальна добова доза становить 200 мг/добу, хоча на практиці зазвичай застосовуються курсові дози в межах 80-120 мг/добу. Тривалість курсу лікування – від 4 міс до 1 року (залежно від ефективності й переносимості препарату).

Отже, слід зазначити, що клінічні можливості лікарського засобу Нейромідин® суттєво перевершують стандартні уявлення про препарати ІАХЕ, до яких він формально належить, а також можливості ноотропів. Нейромідин® увібрав у свій клініко-фармакологічний спектр ефекти ІАХЕ, прямих стимуляторів холінергічної системи, ноотропів, тимостабілізаторів, інших груп лікарських засобів. Саме в цьому і криється привабливість Нейромідину з погляду його широкого застосування в хворих на різних етапах постінсультної реабілітації.

Література

- Бурчинський С.Г. Препарат Нейромидин (амиридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування // Ліки. – 2002. – № 5-6. – С. 37-42.
- Бурчинський С.Г., Демченко Е.В. Інновації в стратегії фармакотерапії ранніх стадій когнітивних расстройств // Міжнар. Неврол. Журн. – 2016. – № 6. – С. 85-92.
- Бурчинський С.Г. Критерії безпеки вазотропних засобів із позицій клінічної фармакології: оцінка ризиків і шляхів оптимізації терапії в ангіоневрології // Здоров'я України. – 2022. – № 4. – С. 30-31.
- Гехт А.Б. Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления психофармакотерапии в восстановительном периоде // Consilium medicum. – 2001. – т. 3, № 5. – С. 227-236.
- Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С. и др. Нейромидин в клинической практике. – МІА, 2016. – 60 с.
- Захаров В.В., Головкова М.С. Опыт применения Нейромидина в лечении сосудистых когнитивных нарушений // Ліки України. – 2009. – № 2. – С. 97-101.
- Кузнецова С.М., Єна Л.М., Єгорова М.С. Кардиоэмболический инсульт: клиника, диагностика, лечение. – Метод. рекоменд. – К., 2012. – 44 с.
- Лаврецкая Э.Ф. Нейромидин (амиридин): новый тип лекарственных препаратов – стимуляторов нервной и мышечной систем. – К., 2002. – 39 с.
- Мищенко В.Н., Ремякин-Борзова Ю.К., Коц Н.С. Постинсультные когнитивные нарушения: факторы риска, механизмы развития, лечение // Здоров'я України. – 2018. – № 11-12 (Неврол.). – С. 432-433.
- Мищенко В.Н., Забродина Л.П. Нейропластичность и постинсультные когнитивные нарушения (терапевтические возможности) // Міжнар. Неврол. Журн. – 2020. – № 1. – С. 42-49.
- Oldenshot G.L., Harley H., Peterson G.T. et al. Cognitive dysfunction as a target for neuroprotection // Handb. Clin. Neuropharmacother. – Glasgow: Ringwood & Co, 2019. – P. 212-223.
- Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Oxford Vascular Study: incidence and prevalence of dementia associated with

transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study // Lancet Neurol. – 2019. – v.18. – P. 248-258.

- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders: diagnosis criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement // Alzheimer's Dis. Assoc. Disord. – 2014. – v. 28. – P. 206-218.
- Saletu B., Garg A., Shoeb A. Safety of nicergoline as an agent of management of cognitive function disorders // Biomed. Res. Int. – 2014. – doi 10.1155/2014/610103.
- Sui R., Zhang L. Cerebellar dysfunction may play an important role in vascular dementia // Med. Hypotheses. – 2012. – v. 78. – P. 162-165.
- Tang W.K., Amiesimaka O., Harrison S.L. et al. Longitudinal effect of stroke on cognition: a systematic review // J. Amer. Heart Assoc. – 2018. – N. 7. – doi.org/10.1161/JAHA.117.006443PMID:29335318.
- Van der Flier W.M., Scogg I., Schneider J.A. et al. Vascular cognitive impairments // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2018. – v. 4. – P. 18003.

Нейромідин®

Inidacrin

Нервові волокна відновлюються

РЕГЕНЕРАЦІЯ РЕІННЕРВАЦІЯ РЕАБІЛІТАЦІЯ

В поранених нервах №1* серед інідакринів

Нейромідин® із подвійним патогенетичним механізмом дії¹⁻³:

- ✓ прискорює відновлення уражених корінців та нервів;
- ✓ стимулює проведення нервового імпульсу;
- ✓ знижує інтенсивність болювого синдрому.

- Дамулін І.В., Живолупов С.А. зі співавторів. Нейромідин у клінічній практиці. 2-ге вид., перероб. і доп. – М.: ТОВ «Медичне інформаційне агентство», 2016. – 60 с.
- Живолупов С.А., Самарцев І.М. Центральні механізми терапевтичної ефективності нейромідину в лікуванні травматичних уражень периферичної нервової системи. Журнал неврології та психіатрії ім. С.С. Корсакова. – 2010. – 110(3):25-30.
- Самарцев І.М., Живолупов С.А., Воробйова М.М., Паршин М.С., Нахмудінов Р.З. Оптимізація диференціальної діагностики та терапії вертеброгенної шийної радикулопатії (дослідження ШЕРПА). Журнал неврології та психіатрії ім. С.С. Корсакова. – 2010. – 120(9):37-46.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОМІДИН® (NEIROMIDIN)

Діюча речовина. Інідакрин гідрохлорид. Нейромідин® 5 мг/мл, розчин для ін'єкцій: 1 мл розчину для ін'єкцій (одна ампула) містить 5 мг інідакрину гідрохлориду в перерахуванні на безводну речовину; Нейромідин® 15 мг/мл, розчин для ін'єкцій: 3 мл розчину для ін'єкцій (одна ампула) містить 15 мг інідакрину гідрохлориду в перерахуванні на безводну речовину; Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Інші засоби, що діють на нервову систему, парасимпатоміметичні, антихолінергічні засоби. Код АТХ N07A. **Показання.** Захворювання периферичної нервової системи: моно- і полінейропатії, полірадикулопатії, міастенія та міастенічний синдром різної етіології; заворювання центральної нервової системи (ЦНС): бульбарні паралічі і парези; відновний період органічних уражень ЦНС, які супроводжуються руховими порушеннями. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інідакрину, епілепсія, екстрапірамідні порушення з гіперкінезами, стенокардія, виражена брадикардія, бронхіальна астма, вестибілярні розлади, механічна непрохідність кишечника й сечовивідних шляхів, виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення, період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Порушення з боку серцевої діяльності: підсилене серцебиття, брадикардія. Порушення з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, сонливість (після приймання високих доз). Порушення з боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння: підсилене виділення секрету бронхів, бронхоспазм. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: підсилене слиновиділення, нудота; після застосування високих доз – блювання. Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: підсилене потовиділення; алергічні реакції, зокрема висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк. Порушення з боку репродуктивної системи: підвищення тонуусу матки. Порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканини: м'язові судороги (при застосуванні високих доз). Загальні порушення та реакції в місці введення: слабкість (після застосування високих доз). (Розділ скорочено, для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування.) **Фармакологічні властивості.** Фармакологічна дія Нейромідину® ґрунтується на комбінації двох механізмів дії: блокада калієвих каналів мембрани нейронів і м'язових клітин; оборотне інгібування холінергічних в'язів. Нейромідин® посилює дію на гладкі м'язи не лише ацетилхоліну, але й адреналіну, серотоніну, гістаміну та окситоцину. Нейромідин® проявляє такі рішучі фармакологічні ефекти: відновлює і стимулює проведення імпульсу в нервовій системі та нервово-м'язову передачу; посилює скорочувальність гладком'язових органів під впливом усіх антагоністів ацетилхолінових, адреналінових, серотонінових, гістамінових і окситоцинових рецепторів; за винятком калію хлориду; поліпшує пам'ять, гальмує прогресивний розвиток деменції; відновлює проведення імпульсу в периферичній нервовій системі, порушеного впливом різних чинників, таких як травма, запалення, дія місцевих анестетиків, деяких антибіотиків, калію хлориду токсинів тощо; помірно стимулює центральну нервову систему в комбінації з проявами окремих седативних ефектів; проявляє антиаритмічний ефект. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Олайнфарм» / JSC «Olainfarm». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: вул. Рупніці, 5, Олайн LV-2114, Латвія / 5 Rūpniču Street, Oļaine LV-2114, Latvia.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОМІДИН® (NEIROMIDIN)

Діюча речовина. Інідакрин. 1 таблетка містить інідакрину гідрохлориду 20 мг. Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інші засоби, що діють на нервову систему, парасимпатоміметичні, антихолінергічні засоби. Код АТХ N07A. **Показання.** Захворювання периферичної нервової системи (нейропатії, неврити, поліневрити й полінейропатії, мієлоплатірадікулоневрити), міастенія та міастенічний синдром різної етіології; хвороба Альцгеймера та інші форми старечого порушення розумової діяльності; затримка розумового розвитку в дітей, відновлювальний період органічних уражень центральної нервової системи, що супроводжуються руховими порушеннями; у комплексній терапії розсіяного склерозу та інших форм демієлінізуючих захворювань нервової системи; атонія кишечника. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інідакрину та до інших компонентів препарату, епілепсія, екстрапірамідні порушення з гіперкінезами, стенокардія, виражена брадикардія, бронхіальна астма, вестибілярні розлади, механічна непрохідність кишечника й сечовивідних шляхів, виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення, період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** З боку серця: часто – серцебиття, брадикардія, біль за грудиною. З боку нервової системи: нечасто (після використання високих доз) – запаморочення, головний біль, сонливість, загальна слабкість, м'язові судороги. З боку дихальної системи, органів грудної клітки й середостіння: нечасто – підвищення виділення бронхіального секрету, бронхоспазм. З боку шлунково-кишкового тракту: часто – слиновиділення, нудота. З боку шкіри й підшкірних тканин: часто – посилене потовиділення, нечасто – після прийому високих доз можливий алергічний реакції, зокрема кропив'янка, ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання. І стимулює проведення імпульсу в нервовій системі та нервово-м'язову передачу; посилює скорочувальність гладком'язових органів під впливом усіх антагоністів ацетилхолінових, адреналінових, серотонінових, гістамінових і окситоцинових рецепторів; за винятком калію хлориду; поліпшує пам'ять, гальмує прогресивний розвиток деменції; відновлює проведення імпульсу в периферичній нервовій системі, порушеного впливом різних чинників, таких як травма, запалення, дія місцевих анестетиків, деяких антибіотиків, калію хлориду токсинів тощо; посилює скорочувальність гладком'язових органів; специфічна помірна стимуляція центральної нервової системи з окремими проявами седативного ефекту; покращення пам'яті та здатності до навчання; аналетичний ефект. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Олайнфарм» / JSC «Olainfarm». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: вул. Рупніці, 5, Олайн LV-2114, Латвія / 5 Rūpniču Street, Oļaine LV-2114, Latvia.

Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозиумів чи медичних лекцій або в якості індивідуально спрямованої інформації згідно з вимогами конкретних професійних сфер охорони здоров'я. Якщо виникла підозра на побічні реакції, із запитаннями щодо якості та помилки під час застосування лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що стосуються викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: вул. Симферопольська, 13, кабінет 211, м. Київ 02096, Україна; моб. +380 (93) 631-22-96, ел. пошта dmytro.savchenko@insuvia.com

Запитання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте за адресою:

Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», просп. В. Лобановського, 119х, офіс 34, м. Київ 03039.

Neiromidin30122022UA



КОМПЛЕКСНИЙ ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ДРІБНИХ СУДИН

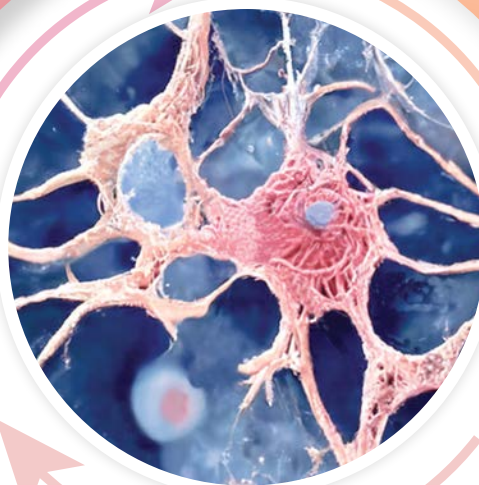
НЕЙРОЦИТИН®

100 мл 1 р/д в/в впродовж 30 хв
(швидкість інфузії –
40-60 крап/хв) 10 днів



ТІВОРТІН®

100 мл 1 р/д в/в впродовж
45 хв (швидкість інфузії –
30 крап/хв) 10 днів



ЛАТРЕН®

200 мл 1 р/д в/в впродовж
60 хв (швидкість інфузії
40-60 крап/хв) 10 днів



ЛАТРЕН®:

коротка інструкція для медичного застосування

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містять 0,5 мг пентоксифіліну; допоміжні речовини: натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, натрію лактату розчин, вода для ін'єкцій.

Фарм. властивості. Пентоксифілін є похідним метилксантину. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх гнучкість, зменшує підвищену концентрацію фібриногену у плазмі крові та підсилює фібриноліз, що зменшує в'язкість крові і поліпшує її реологічні властивості. Крім того, пентоксифілін спричиняє слабку міотропну судинорозширювальну дію, дещо зменшує загальний периферичний судинний опір та має позитивний інотропний ефект. Унаслідок застосування пентоксифіліну покращується мікроциркуляція та постачання тканин киснем, найбільше – в кінцівках, ЦНС, помірно – у нирках.

Протипоказання. Латрен® протипоказаний:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до пентоксифіліну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату Латрен®;
- пацієнтам із масивною кровотечею;
- пацієнтам з обширним крововиливом у сітківку ока, при крововиливах у мозок.
- пацієнтам у гострий період інфаркту міокарда;
- пацієнтам із виразкою шлунка та/або кишковими виразками;
- пацієнтам із геморагічним діатезом.

Упаковка. По 100 мл або 200 мл або 400 мл розчину у пляшках скляних.

Категорія відпуску. За рецептом.

РП МОЗ України UA/6388/01/01

ТІВОРТІН®:

коротка інструкція для медичного застосування

Склад: діюча речовина: 1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду (у 100 мл міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів); допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Фарм. властивості. Аргінін (α аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різнобічним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму.

Тівортин® виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі.

Тівортин® є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону.

Упаковка. По 100 мл у пляшці №1 у паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

РП МОЗ України UA/8954/01/01 до 13.09.2018

НЕЙРОЦИТИН®

коротка інструкція для медичного застосування

Склад: 1 мл розчину містить: натрію лактат – 3,2 мг, цитиколін натрію (у перерахунку на цитиколін) – 10 мг, натрію хлорид – 6 мг, калію хлорид – 0,4 мг, кальцію хлорид дигідрат – 0,27 мг. Теоретична осмолярність – 288,3 мОсмоль.

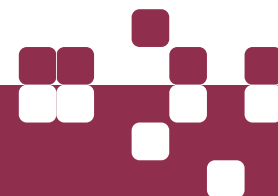
Лікарська форма. Розчин для інфузії. Фармакологічна група. Електроліти в комбінації з іншими засобами. Код АТХ B05B B04. **Фармакологічні властивості.** Нейроцитин – сольовий розчин із збалансованим вмістом електролітів та цитиколіну. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану зменшує набряк мозку.

Цитиколін зменшує об'єм пошкодженої тканини, попереджаючи загибель клітин, діючи на механізми апоптозу. Чинить профілактичну нейропротекторну дію при вогнищевих інсультах мозку. Сприяє швидкій функціональній реабілітації пацієнтів при гострих порушеннях мозкового кровообігу, зменшуючи ішемічне пошкодження тканин мозку, що підтверджується результатами рентгенологічних досліджень. При черепно-мозкових травмах скорочує тривалість відновного періоду і зменшує інтенсивність посттравматичного синдрому. Повнозне дефіцит об'єму циркулюючої крові. **Показання.** Гостра фаза порушень мозкового кровообігу, ускладнення і наслідки порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її наслідки. Неврологічні розлади (когнітивні, сенсорні, моторні), спричинені церебральною патологією дегенеративного та судинного походження. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, підвищений тону парасимпатичної нервової системи, гіперволемія, гіпернатріємія, гіперкаліємія, гіперхлоремія, алкалоз, лактоацидоз, тяжка артеріальна гіпертензія, декомпенсована серцева недостатність, олігурія, анурія, печінкова недостатність (через зменшення утворення гідрокарбонату з лактату), гостра ниркова недостатність, гіперкальціємія, позаклітинна гіпергідратація, набряк легень, набряк мозку. **Побічні реакції.** Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, галюцинації. Диспное, зміна рівня електролітів у сироватці крові, метаболічний алкалоз, хлоридний ацидоз, гіперволемія. Озноб, набряк, алергічні реакції, висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, підвищення температури тіла, кропив'янка. Зміни у місці інфузії: запалення, набряк, висипи, свербіж, еритема. **Упаковка.** По 50 мл, 100 мл, 200 мл у пляшці; по 1 пляшці в паці; по 100 мл або 200 мл у контейнерах. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм».

РП МОЗ України UA/14906/01/01 від 17.02.2016 р.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах та конференціях на медичну тематику.

Повна інформація, в тому числі і про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.



М.М. Орос, д.м.н., професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету

Старт хвороби дрібних судин розпочинається з артеріальної гіпертензії: взаємозв'язок, механізми патології та вирішення проблеми патогенетично



М.М. Орос

Дрібні церебральні судини (дрібні перфоруєчі артерії, артеріоли, капіляри, венули та дрібні вени діаметром від 5 мкм до 2 мм), що розташовані в речовині головного мозку та субарахноїдальному просторі, відіграють важливу роль у підтримці перфузії мозкової тканини, нервів (vasa nervorum) і власної судинної мережі (vasa vasorum) [1]. Артеріальна гіпертензія (АГ) часто призводить до їх ушкодження, що зумовлює розвиток хвороби дрібних судин головного мозку (ХДСГМ), яку вважають однією з основних причин інсульту, судинної та змішаної деменції в осіб похилого віку, атактичних розладів. Крім того, ХДСГМ чинить негативний вплив на перебіг інших неврологічних хвороб, зокрема хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона. Захворювання тривалий час перебігає малосимптомно і є найпоширенішою випадковою знахідкою при скануванні головного мозку [2]. Профілактика, своєчасна діагностика та лікування церебральної хвороби дрібних судин мають провідне значення у запобіганні зазначеним порушенням.

Епідеміологія

ХДСГМ клінічно гетерогенна і є найпоширенішим цереброваскулярним захворюванням. ХДСГМ відповідає приблизно за 25% ішемічних інсультів і 45% випадків судинної деменції [4, 8]. Поширеність захворювання білої речовини збільшується з віком від 5% у 50 років до майже 100% у 90 років [9]. Немає постійних гендерних відмінностей, повідомлених про ХДСГМ; одне дослідження 1999 року виявило більшу частоту лакунарних інфарктів у чорношкірих американців, але з тих пір це не було відтворено [10]. Вважається, що на кожен симптоматичний інсульт припадає близько 10 тихих (безсимптомних) інфарктів мозку [11]. Поширеність тихої церебральної ішемії коливається від 8 до 31% і зростає з віком [12]. Незалежно від інших факторів ризику існує триразове збільшення ризику майбутнього симптоматичного інсульту в пацієнтів із тихими інфарктами мозку [4]. Церебральні мікрокровотечі також тісно пов'язані зі збільшенням віку з різними показниками поширеності, коливаючись у 4,7-4,4% переважно через відмінності в чутливості методів візуалізації та визначень СМВ [13].

У тих, у кого розвинувся внутрішньомозковий крововилив (ВМК) між 1980 і 2008 роками, систематичний огляд і мета-аналіз показали, що захворюваність на 100 000 населення становила 24,6 випадку в Європеїдів, 22,9 – у представників негроїдної раси, 19,6 у латиноамериканців і 51,8 у азіатів [14]. Летальність становила приблизно 40% через 1 місяць, і цей результат не змінився суттєво протягом 28-річного періоду огляду. Вік є основним фактором ризику, так що кожні 10 років збільшення віку подвоює відносний ризик спонтанного ВМК [15]. Стать є ще одним основним фактором ризику ВМК, оскільки чоловіки постійно мають вищий ризик ВМК, ніж жінки.

АГ є фактором ризику, який найчастіше асоціюється із ХДСГМ (див. розділ «Патофізіологія» нижче), але інші типові судинні фактори ризику, такі як цукровий діабет, гіперхолестеринемія та вживання тютюну, ймовірно, також сприяють цьому. Завдяки вдосконаленню контролю судинних факторів ризику за останні десятиліття відбулося супутнє зниження ХДСГМ серед населення [17]. За оцінками, спадкові або генетичні фактори ризику спричиняють приблизно 20% випадків ХДСГМ [18]. Коли модифіковані фактори ризику залишаються неконтрольованими, а тягар ХДСГМ призводить до хронічного судинного ураження головного мозку, це може спричинити судинні когнітивні порушення та деменцію.

Патогенез церебральної хвороби дрібних судин

У процесі розвитку та прогресування АГ формується складний комплекс змін судинної системи від аорти до капілярів. Слід зазначити, що одним із провідних факторів, який впливає на структурні зміни за АГ, є активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оскільки альдостерон є потужним стимулятором артеріального фіброзу [3].

Найглибші зміни виявляють у внутрішньомозкових артеріях та судинах мікроциркуляторного русла, які впливають на перфузію речовини головного мозку та обмінні процеси в ній. У результаті впливу високого гідростатичного тиску розвивається гіпертрофія гладком'язових клітин судинної стінки (гіпертрофічне ремоделювання судин), що зумовлює збільшення площі поперечного перерізу стінки артерій, артеріол, зменшення їхнього просвіту та пропускної спроможності [4].

У стінці судин великих артерій головного мозку спостерігаються відкладення колагену і фібронектину, фрагментація еластину, що спричиняє збільшення жорсткості. В церебральних кровоносних судинах виникають адаптивні зміни, які оберігають їхні стінки від надмірних навантажень та захищають дистальні мережі артеріол, капілярів і венул від потенційно небезпечних коливань рівня АТ. Типовим патологічним субстратом гіпертензивного ураження судин мікроциркуляторного русла є артеріосклероз і ліпогіаліноз, які характеризуються втратою гладком'язових клітин, відкладеннями фіброзногіалінового матеріалу, звуженням просвіту й потовщенням стінок судин головного мозку. Поширені атеросклеротичні зміни є основною причиною погіршення кровотоку та місцевого тромбоутворення.

Розвиток ліпогіалінозу і фіброгіалінозу з подальшою проліферацією сполучнотканинних волокон та розширенням периваскулярних просторів спричиняє втрату еластичності судин, дисфункцію ендотелію, порушення гематоенцефалічного бар'єра. Описані порушення призводять до гіперперфузії або порушення судинного кровотоку, зміни ауторегуляції та порушення проникності судинної стінки [5]. За прогресування АГ може розвиватись фібриноідний некроз стінки судини, що може призводити до її розриву та крововиливу (внутрішньомозковий крововилив і мікрокрововилив).

➔ **Загалом можна умовно виокремити 3 групи структурно-функціональних змін мікросудин, що розвиваються у разі тривалого підвищення АТ:**

- порушення структури резистивних судин – збільшення співвідношення товщини стінки до діаметра просвіту судини (гіпертрофічне ремоделювання), застій у венулах;
- зменшення щільності судин мікроциркуляторного русла (рарефікація);
- порушення регуляції судинного тонуусу з відносним переважанням вазоконстрикції.

Слід зазначити, що АГ призводить не лише до зменшення пропускної спроможності капілярів, але й до зменшення їх загальної кількості. Дані експериментальних досліджень продемонстрували, що АГ зумовлює розрідження мікроциркуляторної сітки в багатьох тканинах. Втім, на відміну від більшості інших органів, у ГМ відсутній резерв капілярів (певна кількість капілярів, втрата яких не впливає на рівень перфузії тканини) та слабо розвинена система анастомозів між ними. Іншими словами, втрата навіть незначної кількості мікросудин впливає на перфузію ГМ, особливо його білу речовину [6]. Причини, що опосередковують розрідження

капілярної сітки, повністю не вивчені. Припускають, що однією з них є оксидативний стрес, який може пригнічувати продукування низки трофічних факторів, що призводить у результаті до розвитку судинної атрофії. Іншим важливим фактором є втрата ендотеліальної синтази оксиду азоту (NO) [7].

Ще одним несприятливим фактором АГ є порушення ауторегуляції судинного тонуусу. Добре відомо, що АГ викликає розвиток ендотеліальної дисфункції та чинить негативний вплив на ендотеліальні клітини, які мають ключове значення в регуляції та розподілі мікросудинного кровотоку на місцевому рівні [8]. Завдяки синтезу вазоактивних факторів (наприклад NO, простаноїди) ендотеліоцити впливають на скорочувальну функцію гладких м'язів, регулюючи кровоток відповідно до метаболічних потреб.

Зниження синтезу NO ендотелієм внаслідок несприятливого впливу АГ, а також зменшення чутливості гладких м'язів судинної стінки до NO обмежують спроможність інтенсифікації місцевого кровотоку. До порушення ауторегуляції особливо чутливою є перивентрикулярна біла речовина головного мозку, оскільки її кровопостачання забезпечують судини термінального типу, які не мають колатералів.

Отже, при АГ відбуваються адаптивні зміни в усіх судинах ГМ, що оберігають стінки від надмірних навантажень і захищають мікроциркуляторне русло від потенційно небезпечних коливань рівня АТ. Ці зміни у поєднанні з порушеннями судинних регуляторних механізмів можуть спричинити погіршення мікроциркуляції в головному мозку. Безпосередньою причиною формування зазначених змін є ендотеліальна дисфункція, що спричиняє переважання вазоконстрикторних реакцій, шунтування крові в обхід капілярного русла, підвищення проникності стінки мікросудин.

Важливим фактором патогенезу церебральної хвороби дрібних судин є хронічне тліюче запалення, що розвивається на тлі вікових порушень роботи імунної системи. Відомо, що атеросклеротичні зміни викликають хронічне неспецифічне запалення як в ендотелії капілярів, так і в ішемізованих ділянках головного мозку. Це супроводжується збільшенням рівня низки прозапальних цитокінів. Також встановлено, що підвищення рівня медіаторів запалення сприяє старінню клітин та зниженню адаптивної імунної відповіді. Навпаки, виснаження адаптивних імунних механізмів сприяє стимуляції вродженої імунної системи і виробленню медіаторів запалення, що призводить до розвитку хронічного запалення [10].

Клінічні прояви

Церебральну хворобу дрібних судин вважають однією з основних причин розвитку когнітивних порушень та судинної деменції. Про це свідчить чіткий взаємозв'язок між АГ та зниженням когнітивних функцій. Результати 30-річного дослідження HONOLULU-ASIA AGING STUDY, в якому взяли участь 3735 осіб у віці 45-50 років, продемонстрували, що високий рівень систолічного артеріального тиску (САТ) в середньому віці прямо корелює з ризиком зниження когнітивних функцій у похилому віці. Підвищення САТ на кожні 10 мм рт. ст. призводило до зростання ризику розвитку помірних когнітивних порушень на 7%, а тяжких – на 9% [11].

Т. Ninomiya та співавт. (668 пацієнтів віком 65-79 років, період спостереження – 17 років) встановили, що у хворих із передгіпертензією, АГ I та II ступенів після коригування інших супутніх факторів ризик розвитку судинної деменції зріс у 3,0; 4,5 і 5,6 раза відповідно порівняно з особами із нормальним рівнем АТ [12].

Іншим поширеним ускладненням церебральної хвороби дрібних судин є інсульт. Зміни структури та просвіту судин, що живлять підкіркові, базальні ганглії та білу речовину головного мозку, стають однією з головних причин

Продовження на стор. 20.

Старт хвороби дрібних судин розпочинається з артеріальної гіпертензії: взаємозв'язок, механізми патології та вирішення проблеми патогенетично

Продовження. Початок на стор. 19.

лакунарного інсульту й ушкоджень білої речовини півкуль. Критичний стеноз і гіпоперфузія, головним чином із залученням кількох дрібних артерій у глибокій білій речовині призводять до неповної ішемії, яка візуалізується як гіперінтенсивність білої речовини на нейровізуалізації (лейкоареоз). Оклюзія просвіту артерій призводить до гострої ішемії, викликаючи лакунарні інсульти, які більш ніж у 80% випадків є ішемічними [13].

За даними J. Chojdak-Lukasiewicz і співавт., церебральна хвороба дрібних судин є причиною приблизно 25% ішемічних інсультів з відповідними клінічними проявами [14]. Значно частіше зустрічаються дрібні глибокі інфаркти мозку, що не проявляються симптомами гострого порушення мозкового кровообігу (так звані «німі» інфаркти мозку). Їх випадково діагностують при проведенні нейровізуалізаційних досліджень. Поширеність субклінічних, чи «німих», глибоких інфарктів головного мозку варіює від 8 до 28% [15].

Захворюваність на «німі» інфаркти мозку в популяційних дослідженнях розвинених країн світу становить приблизно 2-3% на рік серед людей похилого віку [16].

Окрім лакунарних ішемічних інсультів при церебральній хворобі дрібних судин можуть зустрічатися нетравматичні внутрішньомозкові крововиливи, на які припадає близько 20% усіх інсультів. Геморагічні інсульти пов'язані з високим ризиком смерті, функціональних порушень та деменції [17]. Залежно від локалізації уражень ХДСГМ може супроводжуватися іншими клінічними проявами. Зокрема, це можуть бути порушення ходи (порушення локомоції та рівноваги з уповільненням ходи), психічні розлади у вигляді апатії, лабільності настрою, депресії та тривоги, запаморочення, шум у вухах [18].

Діагностика ХДСГМ

Основним методом для верифікації діагнозу ХДСГМ є нейровізуалізація. Як правило, з цією метою застосовують магнітно-резонансну томографію (МРТ), оскільки цей метод має більшу чутливість і специфічність порівняно з комп'ютерною томографією.

➔ **Сьогодні виокремлюють наступні нейровізуалізаційні МРТ-маркери ХДСГМ:**

- нещодавні невеликі підкіркові інфаркти;
- гіперінтенсивність білої речовини;
- лакунарні інфаркти;
- видимі розширення периваскулярних просторів;
- церебральні мікрокрововиливи;
- атрофія мозку.

Згідно з нещодавно представленими даними J. Filomena та співавт. нейровізуалізаційні маркери ХДСГМ спостерігались у 18,3% із 487 обстежених безсимптомних хворих із підвищеним рівнем АТ, тому дуже важливо вивчати зміни ГМ у хворих з асимптомною АГ, оскільки клінічні прояви захворювання можуть виникати значно пізніше [19].

Гіперінтенсивність білої речовини, згідно з результатами масштабних нейровізуалізаційних досліджень, зустрічається у 80% осіб білого населення віком від 60 років [20]. Зміни білої речовини спостерігаються при МРТ у T2-режимах у вигляді ділянок підвищеної інтенсивності, що знаходяться поблизу або віддалено від шлуночків. Найчастіше вони локалізуються у білій речовині лобової частки. Такі дифузні області ослаблення білої речовини називають лейкоареозом [21].

Патоморфологічні дослідження білої речовини, що спостерігаються за лейкоареозу, виявляють широкий діапазон змін, які включають демієлінізацію, розширення периваскулярних просторів, інфаркти, гліоз, втрату олігодендроцитів [22].

Лакунарні інфаркти частіше зумовлені локальною оклюзією дрібних артерій. Часто лакунарні інфаркти перебігають безсимптомно, їх виявляють випадково на МРТ і визначають як безсимптомні інфаркти ГМ, хоча патогенез лакунарних інфарктів остаточно не вивчений. Вони можуть локалізуватися в білій речовині півкуль, підкіркових гангліях, внутрішній капсулі, променистому вінці, семіовальному центрі, мості та стовбурі.

Ушкодження глибоких відділів білої речовини ГМ і базальних ганглії спричиняє функціональний розрив

префронтальних субкортикальних зв'язків (феномен роз'єднання), що визначає формування основних клінічних синдромів – когнітивних, емоційних та рухових порушень [23].

Видимі розширення периваскулярних просторів або просторів Вірхова – Робена часто трапляються у людей похилого віку. Це заповнені рідиною простори, що відповідають типовому направленню судини, коли вона проходить через сіру або білу речовину. Зазвичай діаметр менше 3 мм. Інтенсивність сигналу подібна до ліквору. Виглядають лінійними, якщо зображення паралельно напрямку судини, і круглої або овальної форми, якщо зображення перпендикулярне до напрямку судини.

Вони можуть виникати внаслідок запалення або порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра, накопичення амілоїду вздовж стінок судини, атрофії головного мозку та інших причин [24].

Мозкові мікрокрововиливи візуалізуються як гіпоінтенсивні утворення діаметром 2-5 мм. Відомо, що мікрокрововиливи пов'язані з порушенням когнітивних функцій [25].

Найчастіше їх виявляють у підкіркових або глибоких (базальні ганглії, внутрішня та зовнішня капсули, таламус, мозолисте тіло) ділянках, проте вони можуть бути розташовані в задній черепній ямці чи в стовбурі ГМ, мозочку [26].

Слід враховувати, що мозкові мікрокрововиливи можуть бути предиктором макрокрововиливів.

Атрофія мозку – це зменшення об'єму мозку, не пов'язане з конкретним макроскопічним вогнищевим пошкодженням, таким як травма або інфаркт на зображенні.

МРТ-маркери ушкодження ГМ можна спостерігати й оцінювати одночасно чи окремо. М. Nuijts і співавт. виявили значну асоціацію між збільшенням кількості маркерів ушкодження ГМ за даними МРТ і зниженням КФ (щодо всіх доменів) [27].

Лікування ХДСГМ

Оскільки у розвитку ХДСГМ ключову роль відіграє артеріальна гіпертензія, контроль рівня артеріального тиску є потенційною профілактичною та лікувальною стратегією. Альдостеронсинтаза є ключовим ферментом у біосинтезі альдостерону – мінералокортикоїду, який регулює артеріальну функцію і стимулює артеріальний фіброз. Дослідження також вказують на те, що ендогенна система альдостерону відіграє певну роль у розвитку ХДСГМ. Тому механізми активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи разом з рівнями альдостерону й АПФ можуть мати прямий вплив на розвиток ХДСГМ та представляють певний клінічний інтерес [28].

Ефективність інших втручань знаходиться на етапі вивчення, тому чіткі терапевтичні стратегії при ХДСГМ сьогодні відсутні. Так, судинна профілактика, схвалена для пацієнтів із захворюваннями великих артерій та кардіоміопатією (застосування антитромбоцитарних препаратів та статинів на тлі антигіпертензивної терапії), не продемонструвала достовірну ефективність у таких пацієнтів.

Потенційні методи профілактики та лікування включають вплив на ендотеліальну дисфункцію, мікроциркуляцію та нейрозапалення.

З метою корекції ендотеліальної дисфункції, одним з основних проявів якої є недостатність утворення NO ендотеліоцитами, доцільно застосовувати донатор оксиду азоту. Добре відомо, що NO утворюється у клітинах ендотелію з L-аргініну під дією кальцій-/кальмодулінзалежної ізоформи NO-синтетази [29]. Застосування препаратів L-аргініну активує синтез NO, що істотно покращує функцію ендотелію, зменшує активацію, адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, протидіючи тромбоутворенню. Завдяки позитивному впливу на регуляцію судинного тонуусу аргінін прискорює кровотік, покращує мікроциркуляцію та доставку кисню до тканин головного мозку. Добре відомим препаратом L-аргініну є Тівортін виробництва компанії «Юрія-Фарм». Препарат випускають у формі розчину для інфузій (1 мл містить 42 мг L-аргініну гідрохлориду).

Церебральна хвороба дрібних судин – захворювання не одного дня та потребує комплексного підходу, враховуючи багатогранний патогенез, який сприяє ураженню структури нейроваскулярного юніту та розвитку ішемії.

Важливо покращувати церебральний кровотік за рахунок стимулювання мікроциркуляції та покращення реологічних властивостей крові. У цьому напрямку добре працюють препарати пентоксифіліну, ефективність яких було доведено численними клінічними та експериментальними дослідженнями. Одним із таких лікарських засобів є Латрен®. Препарат забезпечує поліпшення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові за рахунок зниження агрегації еритроцитів та тромбоцитів, збільшення еластичності еритроцитів, нормалізації функції ендотелію [30]. Крім антиагрегантної дії, препарат Латрен також має здатність знижувати активність імунозапальних реакцій – важливого патогенетичного механізму розвитку ХДСГМ за рахунок наявності натрію лактату [31]. Згідно з результатами низки досліджень, тривала терапія Латреном призводить до зниження рівня фактора некрозу пухлини (TNF) як *in vitro*, так і *in vivo*.

У лікуванні церебральної хвороби дрібних судин доцільно застосовувати препарати, що вирішують проблему неврологічного дефіциту. Сюди в першу чергу слід віднести цитиколін (цитидин-5'-дифосфохолін). Ця речовина, що є природною ендогенною сполукою, складається з двох важливих молекул – цитидину та холіну, що є структурними фосфоліпідами клітинних мембран.

➔ **Нейроцитин®** поєднує нейрометаболичні, нейрорегенеративні, нейромедіаторні та антиагрегантні ефекти. Зокрема, відомо, що Нейроцитин®:

- сприяє відновленню рівня АТФ, зниженого внаслідок ішемії;
- забезпечує відновлення функції мембран нейронів за рахунок збереження сфінгомеліну і кардіоліпіну (мітохондріальний фосфоліпід);
- інгібує фосфоліпазу А2, що сприяє зменшенню запалення, покращує нейротрансмісію та церебральний метаболізм;
- активує нейрональні мітохондріальні цитохромоксидази, тобто сприяє нормалізації тканинного дихання [32].

Нейромедіаторні ефекти Нейроцитину пов'язані зі стимуляцією холінергічних процесів у мозку, особливо в умовах ослаблення холінергічної передачі імпульсу, оскільки холін є попередником ацетилхоліну в процесі його біосинтезу і збільшує вміст норадреналіну.

Цитопротекторний ефект Нейроцитину є наслідком активації дофамінергічних процесів у ГМ шляхом стимуляції ключового ферменту біосинтезу дофаміну – тирозингідроксидази, а також зниження синаптичного поглинання дофаміну. Нейроцитину властивий і антиагрегантний ефект, хоча детальний механізм цього процесу залишається нез'ясованим.

Нейроцитин® сприяє прискоренню передачі нервового імпульсу, швидкій функціональній реабілітації пацієнтів, захищає нейрональний компонент нейроваскулярного юніту, сприяє підвищенню рівня мозкової діяльності та знижує рівень амнезії.

Препарат являє собою сольовий розчин із збалансованим вмістом електролітів (натрій, калій, кальцій, хлор, натрію лактату) та цитиколіну (10 мг цитиколіну в 1 мл розчину).

Висновки

Церебральна хвороба дрібних судин є одним з найпоширеніших хронічних судинних захворювань, що часто призводить до розвитку лакунарних інсультів, зниження когнітивних функцій та низки інших неврологічних порушень. Більшість лікарів не ознайомлені з особливостями патогенезу, клінічних проявів, діагностики та лікування ХДСГМ, тому не призначають вчасне та патогенетично обґрунтоване лікування таким пацієнтам. Це сприяє постійному прогресуванню ХДСГМ, підвищуючи ризик його серйозних ускладнень.

Деякі аспекти перебігу та лікування харчових токсикоінфекцій у дитячому віці: акцент на кишечнику



О.Ю. Белоусова

Кишкові захворювання, в т. ч. патогени харчового походження, належать до найчастіше реєстрованих інфекцій у всьому світі та визнаються серйозною проблемою суспільної охорони здоров'я як у промислово розвинених регіонах, так і в країнах, що розвиваються.

Хвороби харчового походження (або харчові токсикоінфекції) – класичні харчові отруєння, опосередковані токсинами, як-от ботулізм, гастроентерит, який виникає після прийому попередньо сформованих токсинів, потрапляння хімічних речовин до їжі, а також низка інших інфекцій, пов'язаних із потраплянням до організму токсинів (іноді навіть зоонозного походження); це означає, що інфекційний агент має первинний резервуар у тварин і випадково уражає людей. За даними Центрів із контролю та профілактики захворювань (CDC) й Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA), щороку хвороби харчового походження спричиняють 128 000 госпіталізацій, 3000 смертей.

Хвороби харчового походження можуть бути зумовлені безліччю мікроорганізмів, такими як віруси, бактерії та паразити. З огляду на статистику кишкових інфекцій найпоширенішими причинами розвитку харчових інфекцій є віруси, як, наприклад, норовірус, і бактерії, а саме *Salmonella* (за оцінками CDC, бактерії сальмонели спричиняють ≈1,35 млн інфекцій, 26 500 госпіталізацій, 420 смертей лише в Сполучених Штатах щороку, причому саме їжа є джерелом більшості цих хвороб). На окрему увагу заслуговують штами *E. coli*, які зазвичай розподіляють на 2 широкі типи: шига-токсин-продукувальні, з яких найкраще вивчена *E. coli O157: H7*, а також нешига-токсин-продукувальні, до котрих належать ентеропатогенні, ентероінвазивні, ентероагрегаційні, дифузно прикріплені *E. coli*. Наступними з огляду на значимість і розповсюдженість є *C. perfringens*, *Campylobacter*, *S. aureus*, *L. monocytogenes*, а також деякі паразити, наприклад *T. gondii*, *Giardia* та пліснява, хоча найпоширенішою все ж таки залишається бактеріальна інфекція. Однак загальновізнано, що навіть у країнах із структурованими системами звітності національна статистика може не лише значно розрізнятися, а й занижувати фактичну захворюваність на кишкові хвороби людини в усіх вікових групах.

Беззаперечно, харчові токсикоінфекції, які є серйозною проблемою для громадської охорони здоров'я, привертають до себе увагу як фахівців з інфекційного контролю, так і лікарів

загальної практики. Але питання, пов'язані з кишковими та харчовими захворюваннями, мають особливе значення для педіатрів, оскільки вікові показники захворюваності через значну кількість кишкових / харчових патогенів, що найчастіше реєструються, є найвищими серед дітей і підлітків. Діти наражаються на вищий ризик зараження та серйозних захворювань, спричинених мікроорганізмами, а також їхніми токсинами за впливу патогенів харчового походження, ніж інші вікові групи завдяки низці особливостей: легшій генералізації інфекції, більшій проникності внутрішніх бар'єрів, більшій уразливості шлунково-кишкового тракту, фізіологічній недосконалості імунних механізмів захисту – їхня менш розвинена імунна система має обмежену здатність боротися з інфекціями. Крім того, слід враховувати, що менша маса тіла в дитячому віці знижує кількість збудника, необхідного для виникнення хвороби. Особливо це стосується дітей раннього та молодшого віку – багато патогенів, які зазвичай передаються через їжу, чинять непропорційно сильний вплив на дітей віком <5 років. Деякі помирають від цих запобіжних хвороб, а багато інших страждають через тривалі хронічні проблеми зі здоров'ям.

Завжди варто пам'ятати про те, що харчові токсикоінфекції можуть з'являтися не лише в разі обсіменіння безпосередньо патогенними бактеріями, а й умовно-патогенною мікрофлорою, здатною швидко розмножуватися. Найпоширенішими штамами умовно-патогенної флори, що спричиняють інфекцію, є *E. coli*, *Campylobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*. Багато із цих бактерій наявні в сирому м'ясі, птиці та яйцях; інші виявляються на продуктах або навіть руках людей і можуть спричинити захворювання в разі недотримання належної гігієни. Завдяки тому, що умовно-патогенна флора здатна до вироблення ентеротоксинів, цій групі захворювань притаманний як груповий, так і експлозивний (вибуховий) характер захворюваності, а також найкоротший в інфекційній патології інкубаційний період. З огляду на те що харчові токсикоінфекції – типовий приклад інфекційного захворювання, зумовленого зазвичай не живим збудником, а продуктами його життєдіяльності, які накопичуються поза організмом

людини, необхідно пам'ятати, що класичний інфекційний процес у низці випадків може не розвиватися, але завжди спостерігатиметься виражена інтоксикація; саме завдяки токсичному впливу т. зв. хвороби харчового походження належать до класифікації інфекційних хвороб.

Несприятливий фактор контагіозності цієї групи хвороб – дуже висока схильність до харчових токсикоінфекцій – за вживання контамінованої їжі (наявність токсинів у харчових продуктах не позначається на їхніх органолептичних властивостях) у всіх випадках обов'язково спостерігатиметься отруєння. Але існує декілька факторів, що можуть збільшити ризик розвитку хвороб харчового походження – з більшою імовірністю патогенні бактерії спричиняють інфекцію чи захворювання в людей з певними фізичними станами, в організмі котрих є додаткові чинники, які сприяють інтоксикації. Немовлята, діти, вагітні та люди похилого віку часто наражаються на вищий ризик хвороб харчового походження. Люди з ослабленою імунною системою, такі як особи з ВІЛ/СНІДом, діабетом, раком, захворюваннями нирок, або пацієнти після трансплантації також можуть бути сприйнятливішими до хвороб харчового походження. Особливо важливо, щоб вони отримували медичну допомогу в разі харчового отруєння, адже харчова інфекція, найімовірніше, може зумовити дуже тяжкий стан (і навіть смерть) для представників цих уразливих груп населення.

За захворювання харчового походження можуть мати різні прояви: від клінічно легкої хвороби, яка потребує лише амбулаторного лікування, до тяжкої, що потребує госпіталізації. Клінічні прояви захворювання не залежать від етіології, а мають однотипний характер. До симптомів харчового отруєння належать погане самопочуття та загальне нездужання, наприклад, діарея, блювання, спазми шлунка, висока фебрильна температура. Симптоми зазвичай проявляються протягом декількох днів після вживання їжі, що спричинила інфекцію, хоча іноді вони можуть спостерігатися вже через декілька годин або (рідше) впродовж декількох тижнів після отруєння.

Жоден із симптомів хвороб харчового походження не є специфічним, тому для встановлення точного

діагнозу лікар повинен враховувати анамнез, епідеміологічні особливості, об'єктивні дані. Симптоми та час початку можуть звузити диференціальну діагностику і допомогти ідентифікувати ймовірного збудника. Рання поява блювання і діареї спостерігається в результаті прийому (внутрішньо) попередньо сформованих токсинів, найчастіше *S. aureus* або *B. cereus*. Діарея протягом 24 год після прийому їжі, контамінована токсинами, ймовірно, спричинена *C. perfringens* або *B. cereus*. Діарея впродовж 24-48 год після прийому їжі найчастіше зумовлюється *C. jejuni* (в окремих випадках) або *S. enteritidis*. Хвороби харчового походження, зазвичай пов'язані з лихоманкою, спричиняються *V. cholerae non-O1*, *Shigella* та *C. jejuni*. Ентеротоксини в тонкій кишці, зумовлені *E. coli*, *C. perfringens* і вірусами, спричиняють надмірне виділення рідини й електролітів, які переповнюють товсту кишку, тому вони зазвичай пов'язані з водянистою діареєю. Кривава діарея з болем у животі свідчить про запальне ушкодження слизової оболонки кишечнику чи інфекцію (наприклад, *C. jejuni*, *S. enteritidis*, ентероінвазивна кишкова паличка), що уражає товсту кишку.

Незважаючи на звичайну відсутність генералізації інфекції у випадку легкого перебігу хвороби та на те, що позитивним моментом є розвиток патологічного процесу практично лише в межах слизової оболонки кишечнику, варто пам'ятати, що іноді на тлі харчової токсикоінфекції можливий розвиток ускладнень, пов'язаних насамперед або з токсичним впливом токсину збудника на нервову систему (наприклад, ботулізм), або із формуванням вторинної автозапальної патології через порушення мікрофлори кишечнику, а також через нерегульовану імунну відповідь на антигенні структури кишкових бактерій. Саме тому за харчових токсикоінфекцій перевага віддається патогенетичному лікуванню, яке передбачає заходи, спрямовані на виведення токсину з організму, дезінтоксикацію, відновлення водно-електролітного балансу, гемодинаміки, останнім часом до протоколів лікування будь-яких інфекційних процесів кишечнику включають також пробіотичну терапію.

Саме доведена нормалізація властивостей незбалансованої індигенної

мікрофлори специфічними штамми становить основу використання пробіотичної терапії при кишкових інфекціях. Позитивна дія пробіотиків за діарейного синдрому добре відома й обумовлена їхніми ймовірними механізмами дії – нормалізацією підвищеної кишкової проникності та зміненої мікроекології кишечника, покращенням функцій імунологічного бар'єра кишечника, ослабленням запальної реакції кишечника завдяки синтезу факторів антимікробного захисту, конкуренцією з патогенами за поживні речовини, можливістю стимуляції неспецифічної імунної відповіді, впливом на токсини, модифікацією токсинів, тобто пероральне введення пробіотиків може розірвати хибне коло запалення. Антимікробна активність пробіотиків чинить безпосередній вплив на інші кишкові мікроорганізми; натомість імуномодулювальна дія пробіотиків відновлює баланс імунної системи з довготривалими корисними ефектами для здоров'я макроорганізму.

Насамперед головна мішень пробіотичної терапії – клінічні стани, пов'язані з порушенням бар'єрної функції слизової оболонки; особливо це стосується інфекційно-запальних захворювань та харчових токсикоінфекцій. Одним із найвивченіших пробіотиків, котрий має підтверджену пробіотичну активність, високу ефективність, безпеку та може використовуватися в лікуванні інфекційних хвороб, пов'язаних з їжею, є *B. clausii*. Загалом біоентеросептичні, антимікробні й імуномодулювальні властивості штамів *B. clausii* обумовлюють їхнє використання для корекції та профілактики широкого спектра захворювань, але саме в лікуванні харчових токсикоінфекцій спороутворювальний пробіотик *B. clausii* може бути максимально ефективним. Ефект пояснюється стабілізацією місцевої мікрофлори, скороченням тривалості виділення токсину та зниженням підвищеної проникності кишечника, спричиненої харчовою токсикоінфекцією, разом зі значним збільшенням клітин, що секретують IgA до вірусів або патогенних бактерій.

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

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

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

Під час розробки показань для клінічного застосування *B. clausii*, яким притаманні потужні імуномодулювальні механізми на гуморальному й клітинному рівнях, були враховані унікальні імуномодулювальні властивості кожного штамів пробіотичної бактерії. У 2019 році ці науковці вивчали безпеку й ефективність суспензії спор *B. clausii* UBBC-07 у лікуванні дітей віком від 6 міс до 5 років із гострою діареєю і встановили, що зазначений штам скорочує тривалість діареї, зменшує частоту, покращує консистенцію випорожнень. На моделі гастроентериту вегетативні клітини *B. clausii* UBBC-07 індукували контрольовану запальну відповідь шляхом підвищення синтезу прозапальних цитокінів на ранній стадії інфекції та протиізапальних цитокінів на пізніших стадіях, а також захищали макрофаги від *S. typhimurium*-індукованої цитотоксичності. Імуномодулювальні ефекти *B. clausii* також продемонстровані на моделях запалення верхніх дихальних шляхів, виразкового коліту, інфекції *C. difficile* та ентеропатогенної *E. coli* O127: H21, глистних інвазій тощо.

Слід пам'ятати таке: щоб обрати ефективний та безпечний пробіотичний штам, який можна було б використовувати як рекомендований у випадках розвитку будь-яких харчових токсикоінфекцій, необхідно пам'ятати про те, в якому віці можливий розвиток хвороби. На жаль, через хвороби харчового походження страждають люди різних вікових груп, навіть діти раннього віку. Це пов'язано із широкою розповсюдженістю та високою контагіозністю цієї групи захворювань. Як свідчать дані літератури, аналіз даних про випадки й спалахи дозволяє припустити, що фактори ризику зараження дітей раннього віку (у віці від народження до 4 років) відрізняються від таких для дітей старшого віку та дорослих. Повзання, експериментальна поведінка на смак і дотик у дітей від 1 року життя, спілкування з домашніми тваринами, жування, смокання пальців можуть бути важливими механізмами проковтування мікроорганізмів із навколишнього середовища маленькими дітьми. Особлива небезпека спостерігається в малюків, що знаходяться на штучному вигодовуванні: це обумовлено не лише постійним вживанням молочних сумішей, які теоретично можуть бути джерелом зараження (підвищений ризик

зараження, пов'язаний з годуванням із пляшечки; найчастіше обумовлений методом очищення пляшечки – доведено, що ризик зараження збільшується в дітей, чиї пляшечки миють гарячою водою, а менш помітний, якщо пляшки оброблюють паром), а й захисним ефектом грудного молока. Цей захисний ефект може бути пояснений зниженням впливу кишкових патогенів або антиінфекційних факторів у грудному молоці. Водночас не потрібно недооцінювати ймовірність того, що маленькі діти можуть заразитися в результаті прямого контакту з навколишнім середовищем. Патогени, які одного разу потрапили до домівки через заражену їжу чи в будь-який інший спосіб, можуть зберігатися протягом значних періодів часу; добре задокументовано виживання видів сальмонел у пилу на підлозі та на робочих поверхнях.

Що стосується старших дітей, дітей віком >4 років, то найбільше значення в такому віці має вживання контамінованої їжі – молочних продуктів, фастфуду, закусок і цукерок; це зумовлює великі спалахи кишкових та харчових захворювань у всьому світі. Однак забруднення навколишнього середовища дитини чи присутність хворих також статистично може мати велике значення для прояву хвороби. Саме тому з обов'язковою протиізапальною, стимулювальною дією на слизову оболонку кишечника, а також із вираженими антимікробними властивостями

завдяки виробленню речовин, які вбивають інші мікроорганізми чи запобігають їхньому росту, штам пробіотика має бути доведено безпечним для призначення дітям будь-якого віку.

Саме такими пробіотиками є Лактіале® Жерміна та Лактіале® Жерміна Форте, які містять штам *B. clausii* UBBC-07, що має виражені антимікробні властивості завдяки виробленню речовин, котрі запобігають росту токсинів, а також інших патогенних мікроорганізмів. Лактіале® Жерміна представлений у лікарській формі суспензії, яка рекомендується до вживання в будь-якому віці одразу після періоду новонародженості, тобто після 28 днів життя. Завдяки метаболічній активності *B. clausii* застосування Лактіале® Жерміна та Лактіале® Жерміна Форте надає змогу досягти неспецифічного антигенного й антитоксичного ефекту. В поєднанні з оральною регідратацією та іншими патогенетичними засобами терапії Лактіале® Жерміна може зменшувати тривалість і вираженість симптомів харчової токсикоінфекції.

Отже, пробіотики Лактіале® Жерміна та Лактіале® Жерміна Форте завдяки біоентеросептичним, антимікробним, імуномодулювальним властивостям спороутворювального штамів *B. clausii* можуть бути рекомендовані для ефективного лікування харчових токсикоінфекцій у дітей будь-якого віку.

Список літератури знаходиться в редакції.

ЛАКТІАЛЕ®

ЖЕРМІНА

ЛАКТІАЛЕ®

ЖЕРМІНА ФОРТЕ

Пробіотик для підтримки нормального балансу шлунково-кишкової мікрофлори*

ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКУ

ЛАКТІАЛЕ®

ЖЕРМІНА

Для дітей

10 флаконів по 5 мл (мл)

ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКУ

ЛАКТІАЛЕ®

ЖЕРМІНА ФОРТЕ

Для дорослих та дітей з 4 років

Може бути рекомендовано при:*

Кишкових інфекцій

Інтоксикація

Порушенні травлення

Незбалансованій дієті та прийомі антибіотиків

Полегшує перебіг діареї, біль у животі, зменшує газоутворення

* згідно з інструкцією з використання Лактіале Жерміна та Лактіале Жерміна Форте. Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіале® Жерміна» та «Лактіале® Жерміна Форте» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «24» вересня 2021 р. Виробник - Юнік Біотек Лтд., Плот № 2, Фаза-ІІ, М.Н. Парк, Колтур Вільдж, Шамірпет Мандал, Медхал Малкайгірі Дістрікт, Хідерабад - 500 101 Телангана, Індія/Unique Biotech Ltd., Plot No.2, Phase-II, M.N. Park, Kolthur Village, Shameerpet Mandal, Medchal Malkajgiri District, Hyderabad - 500 101 Telangana, India, від імені Паладіні Фарма С.р.л., Італія/Paladini Pharma S.p.A., Italy, для АТ «Фармак», Україна. Найменування та місцезнаходження оператора ринку (прийняття претензій від споживачів): АТ «Фармак», Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. Тел.: +38 (044) 239 19 40. www.farmak.ua UKR/ПРОМО/04/2023/ДД/ЛАК_Ж/ЛАК_ЖФ/ДМ/002

Як патогенні бактерії використовують цукор у слизовому шарі кишечника для інфікування

Дослід, проведений лікарями з Університету Британської Колумбії (UBC) і дитячої лікарні Британської Колумбії, показує, що сіалова кислота, яка входить до складу захисного шару слизу кишечника, підживлює хвороботворні бактерії в кишечнику. Сіалові кислоти – клас альфа-кетокислотних вуглеводів із 9 вуглецевими атомами в ланцюгу. Результати, опубліковані в PNAS, свідчать про наявність потенційної мішені, яка потребує уваги під час лікування кишкових бактеріальних інфекцій і низки хронічних захворювань, пов'язаних із кишковими бактеріями, включно із запальними захворюваннями кишечника, целиацією, синдромом подразненого кишечника та синдромом короткої кишки.

Кишечник є найпростішим шляхом для бактерій потрапити до організму хазяїна (тобто через споживану їжу або воду), а також основною мішенню для багатьох кишкових бактеріальних патогенів. Щоб успішно інфікувати організм хазяїна, бактерії повинні не тільки зруйнувати його захист, а й подолати опір колонізації, конкуруючи з резидентною мікробіотою за поживні речовини та простір.

В експерименті вивчали *Citrobacter rodentium* – кишковий бактеріальний збудник мишей, який використовується для моделювання інфекцій *E. coli* людини. Дослідники виявили, що бактерії мають гени, які контролюють споживання сіалової кислоти, і коли ці гени видаляються, ріст бактерій порушується. Також сіалова кислота індукує секрецію двох білків-автотранспортерів – P1c і EspC, які мають муцинолітичні властивості та сприяють адгезії до епітеліальних клітин кишечника. В результаті моносахарид посилює здатність *C. rodentium* до розкладання кишкового слизу (через P1c), а також сприяє прилипанню до епітеліальних клітин кишечника (через EspC).

Оскільки *C. rodentium*, які містяться у просвіті товстої кишки або зовнішньому шарі слизу, повинні проникнути через зазвичай непроникний внутрішній шар слизу, щоб інфікувати підлеглий епітелій, дослідники перевірили, чи впливатиме на це сіалова кислота. Як виявилось, вона не тільки сприяє деградації муцину, з якого складається слиз, а й збільшує здатність бактерій проникати та проходити через муцин.

Джерело: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2301115120>

Загострення вовчака тісно пов'язані з ростом певних бактерій у кишечнику

Рецидиви системного червоного вовчака, які характеризуються атакою імунної системи організму на його власні тканини, пов'язані з ростом певного виду бактерій у кишечнику. Такого висновку дійшли вчені Школи медицини Нью-Йоркського університету (США), дослідивши, що активний ріст популяції *Ruminococcus blautia gnavus* відбувався одночасно із загостреннями захворювання в 5 із 16 хворих. Системний червоний вовчак характеризується руйнівним системним запаленням, котре охоплює кровоносні судини, шкіру, суглоби, нирки та ін. Четверо із досліджуваних пацієнтів мали прояви найпоширенішої та специфічної для нирок форми захворювання – вовчакового нефриту.

У цьому дослідженні також аналізували, наскільки міцно антитіла імунної системи пацієнтів зв'язуються зі структурами бактеріальної стінки. Білкові сполуки організму показали значну спорідненість до специфічних бактеріальних молекул ліпогліканів, які є відомими медіаторами запалення. Було показано, що ці ліпоглікани наявні в штамів *R. gnavus* у хворих на вовчак, але відсутні в здорових людей. Антитіла відіграють основну роль у пошкодженні систем та органів організму при цьому захворюванні, і саме цей факт, зазначають дослідники, підкреслює важливу роль, яку відіграють *R. gnavus* в автоімунному захворюванні. Вивчення ролі бактерії в розвитку хвороби показали, що *R. gnavus* послаблюють бар'єр кишкової стінки, що в подальшому призводить до розвитку запальних та гіперактивних імунних реакцій.

Дослідники також заявляють, що мають намір провести експерименти з молекулами ліпогліканів, отриманими з різних штамів *R. gnavus*, щоб зрозуміти, чи якась конкретна частина молекулярної структури є ключовою для запуску запалення або ж інші ліпоглікани також викликають імунну відповідь, пов'язану з вовчаком та іншими захворюваннями кишечника, в тому числі хворобою Крона. Завдяки цим дослідженням майбутні методи лікування вовчака й вовчакового нефриту потенційно можуть зменшити використання ліків, призначених для ослаблення імунної системи, і натомість сприятимуть використанню менш токсичних антибактеріальних засобів, пробіотиків і дієтичних режимів, які запобігають дисбалансу мікробіоти.

Джерело: <https://ard.bmj.com/content/early/2023/06/26/ard-2023-223929>

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

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Наш сайт

Наша сторінка Facebook

TELEGRAM-КАНАЛ
HEALTH-UA.COM

ПІДПИСУЙСЯ
ДЛЯСЯ
З КОЛЕГАМИ

СПЕЦПРОЕКТИ

14:27 Кіровоградська обласна лікарня в Україні запровадила програму 12-тижневої реабілітації після COVID-19

14:17 Міжнародний конгрес в Лабораторній медицині 2020

12:32 Онлайн-презентація в Українському кардіологічному центрі на тему: «Чому не можна зупинити

18:12 Українські учасники розробили метод лікування аутоімунних захворювань

17:41 Гепатологічна і гепатологічна терапія: чому пацієнти «набирають вагу» і чому

ВИБІР РЕДАКЦІЇ

COVID-19: вплив факторів
Біологічного походження
резистентності на ефективність

Новий експеримент: структура
гену, пов'язаного з алергією

Терапія депресії у дорослих пацієнтів
в умовах пандемії: медичний
допомоги

Туберкульозні генови хазяїна та
репродуктивна передача збудника:
потенційна можливість зникнення

Психологічні наслідки перебування
в умовах карантину та шляхи
збереження емоційного здоров'я

Американські кардіологи
предупреждають о серцево-
судинних ризиках COVID-19

Гепатологічна і
гастроентерологія: чому
пацієнти «набирають
вагу» і чому це важливо?

Діабетичне порожнече
серце: чому пацієнти «набирають
вагу» і чому це важливо?



ДЕКАСАН®

В КОНТЕЙНЕРАХ

ІНГАЛЯЦІЙНИЙ АНТИСЕПТИК

НА СТАРТІ
ТЕРАПІЇ ГРВІ

РАННЄ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГАЛЯЦІЙНОГО АНТИСЕПТИКА ДЕКАСАН В КОНТЕЙНЕРАХ:

- Сприяє зменшенню вірусного навантаження ¹
- Сприяє зниженню ризику тяжкого перебігу ¹ захворювання ^{*,1}
- Є патогенетично обґрунтованим для лікування інфекційних уражень дихальних шляхів ¹

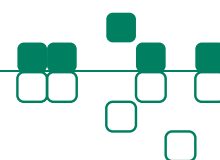


СТИСЛА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ДЕКАСАН® В КОНТЕЙНЕРАХ

Склад: діюча речовина: декаметоксин; 1 мл розчину містить 0,2 мг декаметоксину. **Фармакотерапевтична група.** Антисептичні та дезінфекційні засоби. Код АТХ D08A. **Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.** Декасан чинить антимікробну протигрибкову дію, має виражений бактерицидний ефект, в ірицидну дію на віруси. Високоактивний відносно мікроорганізмів, стійких до антибіотиків. У процесі лікування препаратом підвищується чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків. **Фармакокінетика.** Препарат практично не всмоктується слизовими оболонками, неушкодженою шкірою та рановою поверхнею. Побічні реакції. У поодиноких випадках у деяких пацієнтів можлива підвищена індивідуальна чутливість. З повним переліком показань, протипоказів та побічних дій можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108, тел. (044) 281-01-01. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01 від 22.12.2016, ЗМІНИ ВНЕСЕНО від 11.01.2022.

* Коронавірусної інфекції

¹ ДЕКАСАН® – ІНГАЛЯЦІЙНА ПРОТИДІЯ ВІРУСАМ ТА БАКТЕРІЯМ Гнатюк Валерія Валеріївна доктор медичних наук, доцент кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця



О.А. Голубовська, д.м.н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Вплив вірусного навантаження на тяжкість перебігу ГРВІ

За даними Центру громадського здоров'я, минулий епідемічний сезон був порівняно легшим за попередній: у період із 3 жовтня 2022 по 1 січня 2023 року гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) мали 1,5 млн осіб, тоді як за аналогічний період (2021-2022 рік) ця цифра сягнула 2,7 млн. Загалом по Україні показник захворюваності знаходився нижче за епідемічний поріг, але в деяких областях (на заході та в центрі) фіксувалося перевищення, що може бути пов'язано з внутрішньою міграцією населення. Левову частку в структурі захворюваності становили діти (віком до 17 років).

Епідеміологічні аспекти

В епідемічному сезоні 2022-2023 року продовжувалася одночасна циркуляція вірусів грипу та коронавірусу. Але якщо в 2021-2022 році серед вірусів, що циркулювали, домінував саме SARS-CoV-2, то минулого сезону в половині зразків від пацієнтів, клінічний стан яких підлягав визначенню випадку грипоподібного захворювання та тяжкої гострої респіраторної інфекції, визначали віруси грипу типу А, а також SARS-CoV-2, риновіруси, метапневмовіруси, парагрип, респіраторно-синцитіальні віруси.

Останню хвилю захворюваності на COVID-19 Україна пройшла у вересні-жовтні 2022 року, що збігається із загальноєвропейським трендом. Повномасштабна війна в Україні відсунула пандемію коронавірусу на другий план, але про цю загрозу не слід забувати, адже вірус постійно мутує, намагаючись ухилитися від імунної відповіді [1]. З появою варіанта SARS-CoV-2 Omicron та його субваріантів клінічна картина захворювання змінилася. Перш за все за рахунок ще більшого полегшення передавання від людини до людини, ніж це було при варіанті SARS-CoV-2 Delta, варіант Omicron спричинив справжній колапс систем охорони здоров'я в США за рахунок великої кількості хворих. Також, незважаючи на зниження летальності від цього варіанту на 90% (за оцінками ВООЗ), однією з особливостей перебігу цього захворювання на тепер є здатність значно погіршувати стан супутньої патології, спричиняючи таку декомпенсацію патологічних станів, яка стає основною причиною летальності хворих. Тому вкрай важливо розуміти деякі закономірності розвитку інфекційного процесу задля своєчасного втручання та попередження розвитку тяжких станів.

Деякі фактори, що впливають на розвиток інфекційного процесу

Здатність організму протистояти різним мікробам забезпечується двома механізмами: розвитком специфічної імунної відповіді до окремих антигенів на основі гуморальних та клітинних факторів та неспецифічною протипатогенною резистентністю, яка одразу спрямована проти безлічі інфекційних агентів.

Відомо, що для виникнення інфекційного процесу необхідні три основні умови: патогенний збудник, його проникнення у внутрішнє середовище організму та сприйнятливий організм. Активність та інтенсивність цього процесу залежить насамперед від дози та вірулентності збудника, стану природних захисних бар'єрів макроорганізму та місця проникнення збудника (вхідних воріт інфекції).

У розвитку інфекційного процесу надважливу роль відіграє вроджений (природний) імунітет. Це перш за все механічні бар'єри та фізіологічні фактори, що перешкоджають проникненню антигенів в організм людини: непошкоджена шкіра, різні секретори (слина, сльоза, мокротиння та ін.). Усі реакції організму на розвиток патологічного процесу, наприклад, в дихальних шляхах (чхання, кашель, мокротиння) також відносяться до неспецифічних факторів резистентності. Слизові оболонки назофарингеального та бронхіального тракту містять лімфоїдні скупчення, які отримали відповідні назви: лімфоїдна тканина, що асоційована із носоглоткою (NALT – nasal-associated lymphoid tissue), та лімфоїдна тканина, що асоційована із бронхами (BALT – bronchus-associated lymphoid tissue). Незалежно від того, де виникла антигенна стимуляція (дихальні шляхи, шлунок, кишечник), вона призводить до дисемінації антигенспецифічних Т- та В-лімфоцитів в ефекторні ділянки слизових оболонок різних органів, включаючи нирки та секреторні залози. Тобто, де б не виникла антигенна стимуляція (по потрапленні антигену), інформація про неї буде доставлена в усі ділянки загальної імунної системи

слизових оболонок. Цей феномен отримав назву *солідарності імунної системи слизових оболонок*.

Таким чином, здатність чинити опір будь-яким збудникам інфекційних хвороб залежить не тільки від здатності формувати саме імунну, тобто високоспецифічну відповідь (синтез антитіл), а й від неспецифічних факторів захисту (фізіологічні бар'єри, бактерицидні субстанції тощо). Макрофаги беруть участь у переробці антигенів в імуногенну форму, кооперації Т- та В-лімфоцитів. Але чим вища концентрація збудника, тим нижча ефективність протидії йому з боку вродженого імунітету.

Взаємодія мікро- та макроорганізму може або не мати наслідків, або призвести до колонізації людини паразитом, що проявляється широким спектром клінічних варіантів інфекційного процесу: від субклінічного перебігу до тяжких форм захворювання. Фактори, що визначають форму та перебіг інфекційного процесу, залежать від властивостей мікроорганізму (доза, патогенність, вірулентність та ін.) та стану макроорганізму (вік, загальний стан здоров'я, стан імунної системи). Отже, чим більша доза та вірулентність збудника, тим сильніша відповідь імунної системи, що сприяє виникненню тяжких форм захворювання.

Оскільки тяжкі форми коронавірусної хвороби 2019 являють собою по суті імунну та автоімунну реакцію організму, зменшення вірусного навантаження на самому початку захворювання є надважливою стратегією його лікування. Так, дослідження показали, що реакція господаря на SARS-CoV-2 залежить від кількості вірусних часток у певному об'ємі біологічної рідини та тривалості інфекції [5]. Вважається, чим вищим є вірусне навантаження, тим більш значною є ймовірність тяжкого клінічного перебігу і прогресування COVID-19 у зв'язку з вірусіндукованим надмірним утворенням прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6, інтерлейкін-1β, інтерферон-γ, фактор некрозу пухлини) та розвитком вираженої запальної реакції. Про зв'язок між високим вірусним навантаженням SARS-CoV-2 і тяжкістю захворювання також повідомлялося в двох випробуваннях [6, 7]. Н.С. Maltezou, V. Raftopoulos і співавт. [8] вивчали вірусне навантаження верхніх дихальних шляхів пацієнтів із симптоматичною або безсимптомною інфекцією SARS-CoV-2 та потенційний зв'язок із віком, статтю, супутніми захворюваннями, тяжкістю захворювання у 1122 пацієнтів. Із супутньою патологією було 336 хворих; 309 пацієнтів (27,5%) мали високе, 316 (28,2%) помірне та 497 (44,3%) низьке вірусне навантаження. Порівняно з пацієнтами з помірним або низьким вірусним навантаженням хворі з високим вірусним навантаженням мали старший вік, у них частіше спостерігалися супутні захворювання, інтубація та смерть. Крім того, пацієнти з високим вірусним навантаженням довше перебували у відділенні інтенсивної терапії та мали довшу інтубацію порівняно з хворими з низьким вірусним навантаженням. Пацієнти з хронічними серцево-судинними захворюваннями, гіпертензією, хронічними захворюваннями легень, імуносупресією, ожирінням і хронічними неврологічними захворюваннями частіше мали високе вірусне навантаження. Високе вірусне навантаження завжди було пов'язане з вираженішими симптомами COVID-19.

Для інших респіраторних вірусів також існують дані, які свідчать про зв'язок між вірусним навантаженням і клінічними результатами. В моделі зараження людини з використанням здорових дорослих добровольців назальне вірусне навантаження респіраторно-синцитіальним вірусом (РСВ) тісно корелює із клінічними симптомами й одужанням [9]. За допомогою спостережних досліджень показано, що вірусне навантаження при РСВ є вищим, а виділення вірусу – тривалішим у госпіталізованих дорослих порівняно з амбулаторними

пацієнтами [10], а також те, що високе вірусне навантаження у госпіталізованих дорослих – це фактор ризику розвитку ускладнень, включаючи дихальну недостатність і потребу в штучній вентиляції легень [11].

Для госпіталізованих дорослих із тяжким та ускладненим сезонним грипом вірусне навантаження є найвищим на момент госпіталізації, а також може мати триваліше виділення, ніж в амбулаторних пацієнтів [12].

У госпіталізованих хворих із вірулентним пташиним грипом А H5N1, які зазвичай мають небезпечно для життя захворювання, вірусне навантаження при госпіталізації вище, ніж у пацієнтів із сезонним грипом, а також є вищим у тих, хто не вижив, порівняно з тими, хто вижив [13]. У дослідженні загострення ХОЗЛ при зараженні риновірусом вірусне навантаження корелює зі ступенем запальної відповіді господаря [14]. Крім того, випробування за участю здорових студентів університету з риновірусною інфекцією продемонструвало нижче вірусне навантаження в осіб із безсимптомним виявленням риновірусу порівняно з відповідним показником у пацієнтів із симптоматичною застудою [15].

Дослідження Т.W. Clark і співавт. [16] демонструє, що високе вірусне навантаження, виміряне на зразках із носоглотки на момент госпіталізації, пов'язано з більшою тривалістю перебування в лікарні дорослих пацієнтів із ГРВІ для всіх підтипів вірусу та в усіх клінічних групах.

Важливість раннього лікування інфекційних хвороб

Пандемія COVID-19 виявила недоліки сучасних підходів до рекомендацій з лікування таких хвороб. Відсутність рандомізованих клінічних досліджень, а також їх невдалий дизайн на початку пандемії, низька якість за рахунок колапсу систем охорони здоров'я призвели до помилкових початкових рекомендацій, які вартували життям багатьом хворим. У разі виникнення таких нестандартних ситуацій варто пам'ятати, що закономірності розвитку інфекційного процесу однакові, отже, схожими є і принципи лікування інфекційних хворих. Основним таким принципом є раннє застосування етіотропних або специфічних препаратів, які здатні пригнічувати реплікацію збудника, тим самим допомагаючи імунній системі позбавитися від нього з мінімальними втратами для хворого. Крім того, метою лікування хворих на інфекційну патологію є не тільки одужання, але й одужання без ускладнень та/або наслідків. Це також досягається тільки раннім лікуванням, до того, як стан хворого почне погіршуватися. Так, в травні 2023 р. в журналі The Lancet було опубліковане дослідження, яке показало, що застосування паксловиду знижувало ризик затяжного перебігу COVID-19 на 26%, молнупіравіру – на 14%. В ході аналізу було показано, що енсирелвір (доступний у Японії) також знижує ризик затяжної COVID-19. Автори пишуть, що «у сукупності ці дані вказують на одне і теж: використання противірусних препаратів у гострій фазі COVID-19 може бути важливою стратегією запобігання розвитку постковідного синдрому».

На тепер COVID-19 вважається виліковним захворюванням в разі раннього втручання різними противірусними засобами, у т. ч. і місцевої дії. Без лікування, особливо у груп ризику, це захворювання має прогресуючий перебіг із розвитком імунопатологічної фази, лікування якої є надскладним завданням із гіршими результатами. Взагалі, якщо будь-яке захворювання починати лікувати тільки при розвитку загрозливих станів (в даному випадку – дихальної недостатності), результати будуть не втішні. Нелікована COVID-19 також

Продовження на стор. 28.

О.А. Голубовська, д.м.н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Вплив вірусного навантаження на тяжкість перебігу ГРВІ

Продовження. Початок на стор. 27.

може бути ускладнена вторинною бактеріальною або грибковою інфекцією, що потребує призначення багатьох ліків, які спричиняють додаткове навантаження на організм, можуть бути причиною розвитку токсичних гепатитів, нефритів, псевдомембранозного коліту тощо. Все це ще більше ускладнює перебіг хвороби, затягує реконвалесценцію та може мати небезпечні наслідки для життя хворих [17].

Повітряно-краплинна та аерозольна передача характерна для багатьох респіраторних вірусів, у т. ч. вірусу кору, грипу, респіраторно-синцитіальної інфекції, риновірусів, аденовірусів, ентеровірусів та різних коронавірусів, включаючи SARS-CoV, коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV), SARS-CoV-2. Фактори, що впливають на передачу такими шляхами, включають вірусне навантаження та стабільність вірусу в аерозолях. Тому від показника вірусного навантаження безпосередньо залежить і контагіозність інфікованої людини для оточуючих [21].

Отже, регулюючи вірусне навантаження на ранніх етапах захворювання, ми маємо можливість досягти дві важливі цілі:

- запобігти розвитку тяжких форм захворювання та цього ускладнень, покращуючи тим самим виживаність пацієнтів і зменшуючи прояви відділених наслідків захворювання;
- зменшити поширення вірусів, а отже, знизити ризик зараження оточуючих людей, що сприятиме стиханню епідемічного процесу.

Стратегії зниження вірусного навантаження

Наразі тривають пошуки ефективної противірусної терапії ГРВІ. На сьогодні важливим практичним завданням є перегляд потенціалу протимікробних засобів широкого спектра дії, особливо із противірусною активністю.

Важливо враховувати, що невчасна/неправильна терапія ГРВІ може супроводжуватися приєднанням вторинної бактеріальної інфекції. Високе вірусне навантаження – фактор ризику розвитку ускладнень, тому стратегія зниження вірусного навантаження спрямована на зниження ризику розвитку вторинної інфекції, потребу в антибіотиках, що є критично важливим з огляду на стрімке зростання проблеми антибіотикорезистентності в світі.

На сьогодні противірусна терапія доступна не для всіх збудників ГРВІ.

Із цього погляду потенційно ефективними противірусними засобами є антисептики групи поверхнево-активних речовин. Вони гальмують процес депротейнізації вірусу в клітині шляхом зниження рівня рН, мають лізосомотропні властивості, завдяки чому можуть пригнічувати репродукцію вірусу в клітині. Властивості цих препаратів впливають на структуру та взаємодію рецепторів вірусу і клітин хазяїна, втручаючись у ранні етапи взаємодії вірусу із клітиною, що також спричиняє гальмування процесу вірусної репродукції [22].

Властивості одного із представників таких засобів є добре вивченими. Це декаметоксин – бісциклическа амонієва сполука, напівсинтетичний препарат, поверхнево-активний катіонний детергент із широкою протимікробною активністю.

Декаметоксин чинить:

- ✓ виражений бактерицидний вплив на стафілококи, стрептококи, дифтерійну й синьогнійну палички, капсульні бактерії;
- ✓ фунгіцидну дію – на дріжджі, дріжджоподібні гриби, збудників епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми, деякі види пліснявих грибів;
- ✓ протистозидну дію – на трихомонади, лямблії;
- ✓ вірусозидну дію – на віруси.

У процесі лікування препаратом підвищується чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків. Препарат практично не всмоктується слизовими оболонками, нешкодливою шкірою і рановою поверхнею [23].

Декаметоксин гальмує процес утворення вірусспецифічних внутрішньоядерних включень на культурі

клітин, що свідчить про можливий вплив препарату на такі стадії репродукції вірусу, як етап проникнення вірусу до клітини й реплікації вірусної нуклеїнової кислоти, що пояснюється хімічною природою декаметоксину, який є поверхнево-активною речовиною.

Механізм дії декаметоксину може бути пов'язаний із впливом на позаклітинний вірус і ушкодженням вірусної протеази. Крім того, властивості цього препарату як поверхнево-активної речовини перешкоджають взаємодії вірусних і клітинних рецепторів, тобто іншим механізмом дії декаметоксину можна вважати його вплив на ранні етапи взаємодії вірусу із клітиною-хазяїном, як-от адсорбція, проникнення й депротейнізація вірусу грипу [24]. Зазначені ефекти можуть сприяти зменшенню вірусного навантаження, а отже, зниженню ризику тяжкого перебігу коронавірусної інфекції та її ускладнень.

Використання декаметоксину для лікування інфекційних уражень дихальних шляхів є патогенетично обґрунтованим завдяки лікарській формі стерильного розчину для інгаляційного застосування за допомогою небулайзера – Декасан® однодозові контейнери. Інгаляційна доставка ліків надає можливість створити високу

концентрацію безпосередньо в місці ураження, а також мінімізувати системні ефекти, що особливо важливо для лікування захворювань органів дихання [25].

Декаметоксин у концентрації, що застосовується в однодозових контейнерах Декасан®, не має токсичної дії. У разі медичного застосування декаметоксин не має місцевих побічних ефектів, не подразнює слизових оболонок, не всмоктується з їхньої поверхні, тобто відсутній ризик його системної побічної дії. Декаметоксину притаманна протизапальна дія за рахунок пригнічення продукції серотоніну й зменшення ексудації, а також десенсибілізаційний і спазмолітичний вплив [26].

Отже, доведена дієвість декаметоксину як ефективного засобу проти вірусів незалежно від їхньої антигенної будови надає підстави для його практичного застосування при інфекційних ураженнях дихальних шляхів, у т. ч. за коронавірусної інфекції. Його патогенетичний вплив на початку захворювання дозволяє знизити вірусне навантаження мокротиння, зменшити виділення вірусу в навколишнє середовище, а відтак, мінімізувати ризик зараження оточуючих. Комбінація застосування декаметоксину та наявних противірусних засобів на ранньому етапі захворювання може покращити терапевтичний ефект за рахунок більш інтенсивного пригнічення реплікації збудника.

В інфекційній патології профілактика як самого захворювання, так і його тяжких форм за рахунок своєчасної етіотропної терапії є наріжним каменем успіху. Затягування протимікробної терапії є основним критерієм її неефективності та протирічить законам розвитку інфекційного процесу і принципам лікування хворих на інфекційні захворювання.

Література

1. <https://www.apteka.ua/article/655656>
2. <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3692599-igor-kuzin-zastupnik-ministra-ohoroni-zdorova-golovnij-derzavnij-sanitarnij-likar.html>
3. World Health Organisation fact sheet 310; Top 10 causes of death 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
4. World Health Organization, Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situationreports/> Accessed 19 December 2020.
5. Lieberman N.A., Peddu V., Xie H. et al. In vivo antiviral host response to SARS-CoV-2 by viral load, sex, and age. *PLoS Biol* 2020;18:e3000849.
6. Magleby R., Westblade L.F., Trzebucki A. et al. Impact of SARS-CoV-2 viral load on risk of intubation and mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Jun 30: ciaa851.
7. Liu Y., Yan L.M., Wan L. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 656-657.
8. Maltezou H.C., Raftopoulos V., Vorou R. et al. Association Between Upper Respiratory Tract Viral Load, Comorbidities, Disease Severity, and Outcome of Patients With SARS-CoV-2 Infection. *J Infect Dis*. 2021 Apr 8; 223 (7): 1132-1138. doi: 10.1093/infdis/jiaa804. PMID: 33388780; PMCID: PMC7798974. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33388780/>
9. DeVincenzo J.P., Wilkinson T., Vaishnav A. et al. Viral load drives disease in humans experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 1305-1314.
10. Walsh E.E., Peterson D.R., Kalkanoglu A.E., Lee F.E., Falsey A.R. Viral shedding and immune responses to respiratory syncytial virus infection in older adults. *J Infect Dis*. 2013; 207: 1424-1432.
11. Duncan C.B., Walsh E.E., Peterson D.R., Lee F.E., Falsey A.R. Risk factors for respiratory failure associated with respiratory syncytial virus infection in adults. *J Infect Dis*. 2009; 200: 1242-1246.
12. Lee N., Chan P.K., Hui D.S., Rainer T.H., Wong E., Choi K.W. et al. Viral loads and duration of shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 2009; 200: 492-500.
13. Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N. et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med*. 2006; 12: 1203-1207.
14. Mallia P., Message S.D., Gielen V., Contoli M., Gray K., Keadze T. et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 734-742.
15. Granados A., Goodall E.C., Luinstra K., Smieja M., Mahony J. Comparison of asymptomatic and symptomatic rhinovirus infections in university students: incidence, species diversity, and viral load. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015; 82: 292-296.
16. Clark T.W. et al. Viral load is strongly associated with length of stay in adults hospitalised with viral acute respiratory illness. *Journal of Infection*, 2016, Volume 73, Issue 6, 598. 606 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.09.001>.
17. Brand H.K., Ferwerda G., Preijers F., de Groot R., Neeleman C., Staal F.J. et al. CD4+ T-cell counts and interleukin-8 and CCL-5 plasma concentrations discriminate disease severity in children with RSV infection. *Pediatr. Res.*, 2013; 73 (2): 187-193. doi:10.1038/pr.2012.163.
18. Renu K., Prasanna P.L., Valsala Gopalakrishnan A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage – a review. *Life Sci.*, 2020; 255, 117839. doi:10.1016/j.lfs.2020.117839.
19. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020; 395 (10229): 1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
20. Sen S., Singh B., Biswas G. Corticosteroids: A boon or bane for COVID-19 patients? *Steroids*, 2022; 188, 109102. doi:10.1016/j.steroids.2022.109102
21. Chia C. Wang et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* 373, eabd9149(2021). DOI:10.1126/science.abd9149 <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abd9149>
22. Грідина Т.Л., Палій Г.К., Лозицький В.П., Федчук А.С. Результати дослідження деяких механізмів противірусної дії декаметоксину та етонію. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2008. № 11. С. 43-45.
23. Гуменюк М.І., Опімах С.Г., Гуменюк Г.Л., Ігнат'єва В.І. Декаметоксин: допомога хворим з інфекційними загостреннями бронхіальної астми. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2019. № 2. С. 25-32. doi: 10.31215/2306-4927-2019-104-2-25-32.
24. Грідина Т.Л. Противірусні властивості офіційних препаратів декаметоксину, етонію та унітіолу по відношенню до вірусів грипу та простого герпесу: автореф. дис.канд.біол.наук: 03.00.06. Київ. 2008. 14 с.
25. Гуменюк М.І., Денисова О.В., Гуменюк Г.Л., Опімах С.Г., Ігнат'єва В.І. Декаметоксин: небулайзерна терапія інфекційного загострення хронічного бронхіту. Астма та алергія. 2019. № 3. С. 17-28. doi: 10.31655/2307-3373-2019-3-17-28.
26. Трохименко О.П., Панчук С.І. Характеристики цитотоксичної дії декаметоксину в різних культурах клітин. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2014. № 2(17). С. 69-73.
27. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(23\)00287-6/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(23)00287-6/fulltext#%20)
28. Клиническая иммунология и аллергология. Дранник Г.Н. – 4-е изд. доп. – К. 2010. – 552 с.: ил.
29. <https://www.nytimes.com/interactive/2022/02/01/science/covid-deaths-united-states.html>

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



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

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



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Нове в дерматології: огляд онлайн-конгресу «Київські дерматологічні дні 2023»

Попри постійне вдосконалення методів діагностики і лікування дерматологічні захворювання дотепер залишаються актуальною проблемою охорони здоров'я, що пов'язано з вірулентністю хвороботворних агентів, зниженням імунітету в схильних до ризику груп населення, нестачею санітарного виховання, а останнім часом – ще й з наслідками війни, вимушеними переселеннями великої кількості людей та погіршенням умов життя.

У квітні відбувся онлайн-конгрес «Київські дерматологічні дні 2023: весняний симпозиум» – щорічний захід, у якому взяли участь лікарі дерматовенерологічного, алергологічного та суміжних профілів, які поділилися досвідом і повідомили про нові досягнення у веденні пацієнтів із дерматологічними захворюваннями.



Доцент курсу дерматології та венерології Української військово-медичної академії (м. Київ), лікар-дерматовенеролог вищої категорії, кандидат медичних наук Людмила Ярославівна Федорич виступила з доповіддю «Переваги топічної терапії акне в дорослому віці».

– Акне посідає 8-ме місце серед найпоширеніших захворювань у світі з глобальною поширеністю 650 млн випадків (Vos T. et al., 2010). Спонтанна регресія акне минає у більшості пацієнтів після статевого дозрівання, але в 10% випадків захворювання зберігається у віці >25 років. Акне, яке розвивається у віці >25 років, називають пізнім, а при його продовженні – стійким. Захворювання найчастіше зустрічається в жінок (до 85%). У розвитку акне беруть участь різні чинники – ендокринологічні розлади, в т. ч. гіперандрогенемія, стрес, сучасна західна дієта, ультрафіолетове опромінення, ліки та косметика (Goulden V. et al., 1999).

Причини гіперандрогенемії є різноманітними та розподіляються на ендогенні й екзогенні. Ендогенні фактори – андрогенопродукувальні доброякісні та злоякісні новоутворення яєчників / надниркових залоз, паранеопластичний, адреногенітальний синдроми тощо. До екзогенних факторів належать спосіб життя, вживання прогестинів з андрогенними ефектами, андрогенів / анаболічних стероїдів, протиепілептичних препаратів, кортикостероїдів тощо. Також розвиток акне спричиняє синдром персистенції адренархе – порушення способу життя, яке зазвичай спостерігається в молодих худорлявих жінок (високий рівень стресу, нервова анорексія, фізичні навантаження тощо) (Makrantonakli L. et al., 2022).

До клінічних проявів гіперандрогенії належать синдром САНА (в 20% випадків спостерігаються одночасні прояви себореї, акне, гірсутизму й андрогенної алопеції), синдром HAIR-AN (стан гіперандрогенемії, резистентності до інсуліну та чорного акантозу; часто розуміється як підтип синдрому полікістозних яєчників), системні симптоми (нерегулярний менструальний цикл, гіпертрофія клітора, вірилізація, зміна вторинних статевих ознак, синдром полікістозних яєчників, кістозний мастит, безпліддя, метаболічний синдром), рання менопауза (передчасна недостатність яєчників; визначається як виникнення аменореї у віці <40 років, що супроводжується підвищенням рівня фолікулостимулювального гормону до менопаузального рівня і зниженням рівня естрадіолу; дефіцит естрогенів і порушення периферійного метаболізму андрогенів сприяють появі себореї, акне) (Zouboulis C.C. et al., 2020).

Основа надмірного вироблення себуму в шкірі – гіперчутливість рецепторів себоцитів. Блокування пор на тлі надмірного виділення себуму зумовлює появу акне. Цей тип пацієнти описують як «вперті» елементи на щелепній лінії, що зазвичай виглядає найгірше до та під час менструації. Ознаки

місцевого запалення підкреслюють підвищена чутливість та почервоніння. Акне може зумовлювати рубцювання та післязапальну гіперпігментацію. Захворювання часто чинить подальший вплив на якість життя.

Пізнє акне в багатьох випадках є резистентними до терапії, тому лікування в дорослому віці потребує міждисциплінарного підходу.



Асистент кафедри дерматології Ужгородського національного університету, головний лікар Asclepius clinic group (м. Ужгород), кандидат медичних наук, дерматолог, дерматоонколог Роман Романович Яремкевич мав слово з доповіддю «Що нового в терапії акне? Перша демонстрація результатів клінічного дослідження нового протоколу».

– Лікування акне легкого та помірного ступенів тяжкості пов'язано з певними проблемами і потребує виявлення нових таргетів, а також використання нових молекул. Такими таргетами є мікробом шкіри, інсуліноподібний фактор росту (IGF-1), а потенційними засобами для лікування акне – пробіотики, інсулінові сенсibilізатори.

IGF-1 – це гормон, що функціонує як головний медіатор соматичного росту, стимульованого гормоном росту, а також медіатор соматотропін-незалежних анаболічних реакцій у багатьох клітинах і тканинах. IGF-1 виробляється різними мезенхімальними клітинами (насамперед печінкою, а також клітинами периферичних тканин – кісток, шкіри тощо), після чого секретується в кров під контролем гормону росту (здебільшого це відбувається в пубертатний період, під час стрибка росту).

Участь IGF-1 у патогенезі акне є надзвичайно важливою. Кількість IGF-1 регулюється кількістю інсуліну, тобто за підвищення інсуліну спостерігається підвищення IGF-1. Він, своєю чергою, гальмує метаболічний фактор транскрипції FoxO1, який модулює експресію генів, що беруть участь у контролі клітинного циклу, відновленні ушкоджень ДНК, апоптозі, окисному стресі, диференціації клітин, метаболізмі глюкози та ліпідів. Блокування FoxO1 спричиняє активацію mTORC1 (мішень комплексу рапаміцину 1, яка у ссавців бере участь у проліферації та метаболізмі клітин; при акне mTORC1 опосередковує гіперпроліферацію сальних залоз, синтез ліпідів і гіперплазію кератиноцитів).

На сьогодні фактором впливу на IGF-1 вважається інозитол (міо-інозитол). Він покращує чутливість до інсуліну і знижує циркулювальні рівні андрогенів, завдяки чому сприяє зменшенню проявів шкірних захворювань при гіперандрогенних станах, знижує показник гірсутизму та прояви акне. Препарат вважають безпечним; тільки найвища доза міо-інозиту (12 г/добу) спричиняла легкі побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, підвищене газоутворення і діарея).



Віцепрезидент ГО «Асоціація косметологів України» (м. Харків), асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, дерматолог, трихолог, алерголог Олена Анатоліївна Саленкова виступила з доповіддю «Топічне лікування акне».

– Місцеві ретиноїди – ефективна терапія першої лінії проти комедонових і запальних вугрів. Ці засоби продемонстрували in vivo протизапальну дію. Вони зменшують мікрокомедони та зрілі комедони, сприяють десквамації фолікулярного епітелію і зменшують запальні й незапальні ураження (Thielitz A. et al., 2007).

Ретиноїди, що відпускаються за рецептом (наприклад, третиноїн), мають ефект омолодження; текстура шкіри покращується завдяки активації ретиноїдних рецепторів. Безрецептурні ретиноїдні ефіри (наприклад, ретинол, ретинілпальмітат, ретинілпропіонат) демонструють такі самі ефекти, але меншою мірою (Hubbard B.A. et al., 2014).

Висипи зазвичай рецидивують незабаром після припинення активного лікування, що зумовлює потребу в підтримувальному лікуванні. Близько 28% ділянок шкіри нормального вигляду в пацієнтів з акне демонструють гістологічні ознаки мікрокомедонів, субклінічних попередників як запальних, так і незапальних уражень акне. Антикомедогенні агенти контролюють акне, запобігають рецидивам і мінімізують наслідки. Як підтримувальне лікування рекомендовано тривало використовувати ретиноїди. Водночас антибіотики не запобігають розвитку мікрокомедонів (Thielitz A. et al., 2001).

Поширеними побічними ефектами застосування топічних ретиноїдів є подразнення шкіри, сухість, лущення. Зазвичай побічні ефекти з'являються протягом перших 2-4 тиж лікування, але зменшуються через 2-3 міс використання.

Проблеми, пов'язані з топічним лікуванням акне, – складний протокол лікування (потребує багато часу щодня), суб'єктивні відчуття (печіння, біль, свербіж), можливе загострення після початку лікування, психоемоційні реакції.

Ретиноїди для місцевого застосування мають як протизапальну, так і кератолітичну дію. Нормалізація кератинізації – одна із ключових дій ретиноїдів для місцевого застосування для усунення мікрокомедонів і запобігання утворенню нових уражень. Для дотримання призначеної схеми лікування пацієнти мають розуміти, що подразнення є частиною процесу лікування. Подразнення може бути поверхневим і виникає лише в епідермісі; це пов'язано з тим, що розташування корнеоцитів порушується та втрачається когезія. Подразнення складається з неімунологічних змін: вивільнення прозапальних цитокінів (IL-1, TNF-α, IL-6 та IL-8) з корнеоцитів у відповідь на мінімальне зовнішнє порушення.

З метою поліпшення переносимості місцевих засобів при лікуванні акне важливим є послідовне дотримання терапії. Під час призначення місцевої

терапії клініцист має розробити схему, яка є здійсненою для пацієнта. Розпочинати терапію слід із низьких доз ретиноїдів через день або раз на 2 дні з поступовим переходом на щоденне використання.



Доцент кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Катерина Олексіївна Бардова мала слово з доповіддю «Актуальні питання контролю atopічного дерматиту (АД) у підлітків та дорослих».

– АД належить до великої групи алергічних захворювань, а також насамперед до т. зв. atopічної триади (разом із бронхіальною астмою та алергічним ринітом). За статистикою, $\approx 50\%$ усіх пропусків у школі та на роботі впродовж року в Європі пов'язані з алергічною патологією. На алергодерматози страждає 1/5 населення Землі. АД зустрічається частіше в дітей (3,1-15,6%), ніж у дорослих (2-10%).

АД належить до типу захворювань, які загострюються або змінюють перебіг під дією стресу чи нервового напруження. Це захворювання значно погіршує якість життя пацієнтів. Так, за даними дослідження SOLATE, в якому взяли участь 2020 осіб з АД, у хворих спостерігалось порушення сну (67%), 86% уникали щонайменше одного виду активності під час загострення, 39% у віці від 13 до 17 років зазнавали глузувань від однолітків, 75% відчували, що єдиний фактор покращення якості життя – ефективний контроль АД.

У своєму розвитку АД має насамперед генетичну й імунологічну основу. Психогенні впливи зумовлюють загострення захворювання лише в тісному зв'язку з основними факторами патогенезу.

Своєю чергою, АД може провокувати розвиток таких психічних розладів, як нозогенні депресивні реакції, реакції з виявленням соціофобії, сенситивних ідей у відносинах, патологічний розвиток особистості.

Основний фактор розвитку atopічних захворювань – порушення шкірного бар'єра, оскільки трансепідермальне проникнення антигенів спричиняє сенсibilізацію, тому здебільшого АД передуює астмі. Алергічна астма є найпоширенішим типом астми; зазвичай визначається наявністю сенсibilізації до алергенів навколишнього середовища.

Первинна профілактика АД полягає у попередженні сенсibilізації дитини, особливо в сім'ях, де є спадкова схильність до алергічних захворювань. Вторинна профілактика ґрунтується на попередженні маніфестації захворювання та/або його загострень у сенсibilізованій дитини. Що вищий ризик розвитку atopії у дитини, то жорсткішими мають бути елімінаційні заходи.

Профілактика прогресування АД полягає в адекватному лікуванні дітей з початковими проявами захворювання. Важливим є уникнення специфічних алергенів (аероалергени – кліщі домашнього пилу, пилок рослин, епітелій тварин, одяг та текстильні матеріали, харчові алергени тощо).

Для нівелювання загострень АД можна використовувати топічні глюкокортикостероїди, проте вони не призначені для дуже тривалого застосування. Альтернатива – використання топічних інгібіторів кальциневрину, які, маючи високу протизапальну активність, позбавлені характерних для стероїдів побічних ефектів.



Завідувачка кафедри дерматології, венерології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, генеральний директор ЦДЕМ «Панацея» (м. Львів), доктор медичних наук, професор Оряса Орестівна Сизон виступила з доповіддю «Досвід діагностики та лікування артропатичного псоріазу (АП)».

– Термін «псоріаз» з'явився за часів Гіппократа і характеризував низку дерматозів із бугристістю, плямами та лусками на шкірі (екзема, лепра, лишай, мікози, вовчак). Першим клініку псоріазу описав Корнелій Цельс (30-40 р. н. е.) у трактаті De medicina. Пізніше з'явилася назва «імператорська хвороба». У 1790 р. Роберт Віллан виокремив 2 хвороби: lęra graecorum, або дискоїдний псоріаз (ураження у вигляді круглих плям), а також lęra psora – фігурний псоріаз. У 1841 р. Фердинанд Гебра об'єднав дві форми за Вілланом в одну – psoriasis.

Еволюція розуміння патогенезу псоріатичної хвороби (ПХ – термін, уперше запропонований А.Ф. Ухіним у 1953 р.) пройшов шлях від концепції захворювання з порушенням проліферації кератиноцитів до концепції Т-клітинно-ініційованого автоімунного захворювання. Еволюція розуміння патогенезу – від хвороби шкіри до поліорганного системного захворювання. Еволюція лікування – від неспецифічних засобів до високоселективної дії на ланки патогенезу (Griffiths C. et al., 2007).

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в світі на псоріаз страждають 125 млн осіб, серед яких $\frac{2}{3}$ мають легкий, а $\frac{1}{3}$ – середньої тяжкості та тяжкий перебіги. Псоріаз – хворобакосмополіт, що зустрічається в усіх країнах світу з різною поширеністю: найвищі показники – в Німеччині (6,5%), Нідерландах (5%), Норвегії (4,8%), Франції (4,7%), Данії (4,2%), нижчі – у Східній Азії (0,29-1,23%). Аналіз статистичних даних щодо розповсюдженості псоріазу в Україні свідчить про значне заниження показників, які відрізняються від відповідних середніх значень по Європі та світу (за неофіційними даними, в Україні хворіє 3% населення).

ПХ – генетично детерміноване хронічне полісистемне захворювання організму багатофакторної природи, що характеризується доброякісною гіперпроліферацією епідермісу, папуло-сквамозним висипом, стадійністю та залученням до патологічного процесу опорно-рухового апарату, внутрішніх органів.

В основі розвитку ПХ лежить відповідь на травму будь-якого генезу у вигляді запальної імунопатологічної реакції, яка проявляється за типом феномена Кебнера та базується на дисфункції ендокринної системи, порушенні процесу імуногенезу, генетичної детермінованості цього захворювання. Ключовий цитокін у патогенезі спондилоартритів, що спричиняє запалення, ентезит і структурні ушкодження, – ІЛ-17А.

Серед коморбідних станів за псоріазу найпоширенішим є АП. До інших належать запальні захворювання кишечника, серцево-судинні захворювання, метаболічний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки тощо.

АП – хронічне системне прогресувальне захворювання групи серонегативних спондилоартритів; характеризується переважною локалізацією патологічного процесу в тканинах опорно-рухового апарату з розвитком множинних ентезитів, ерозивного артрити, кісткової резорбції (остеолізу), періостальної проліферації (періоститів, гіперостозів), спондилоартрити.

В європейських країнах частота виявлення АП коливається в межах 13-47%. У 50-64% хворих шкірні прояви псоріазу випереджали розвиток суглобових на 20 років, у 8-10,4% випадків АП розпочинається одночасно з ураженням шкіри, а в 15-25,6% (переважно в дітей) дерматоз виявляється через 1-2 роки після дебюту АП. У 40-57% хворих спостерігаються ерозивний артрит і поліартрикулярний характер АП.

Основні скарги за АП – біль, скутість рухів чи запальний набряк периферичних суглобів, особливо колінних, дрібних кісточок долонь та ступень; болі в ділянці п'ят (талалгії); біль в аксіальному кістяку, в місці прикріплення сухожилля (ентезит); наявність псоріатичних висипів, уражень нігтів.

Під час обстеження пацієнта важливо звертати увагу на кісткові деформації, почервоніння, набряк або обмежену рухливість чи біль у місці

прикріплення сухожилля (особливо ушкодження ахіллового сухожилля / підшовної фасції). Також слід оглядати кінцівки для виявлення ознак дистрофії нігтів або дактиліту. Предикторами появи АП є чоловіча стать, початок псоріазу в ранньому віці, ушкодження нігтьових пластин, поява ентезитів.

Периартикулярне ураження (ентезити, тендовагініти) супроводжується артралгіями. МРТ, УЗД і сцинтиграфія в хворих на АП свідчать про наявність запалення в місцях прикріплення зв'язок до хребців, м'язових сухожиль й апоневрозів до кісток (гребенів клубових кісток, п'ят). Артикулярне ураження підтверджується рентгенологічно.

Під час УЗД часто виявляють псоріатичні ентезопатії, тендовагініти довгого м'яза-згинача пальців, підшовні фасціїти, низьку ехогенність синовіальної оболонки внаслідок набряку, проліферацію синовіальної оболонки, гідроартроз (особливо колінних суглобів), потовщення синовіальної (2-10 мм) і фіброзних оболонок (1-3 мм), нечіткість контуру суглобових поверхонь, зміну товщини хряща, руйнування хряща з утворенням ерозій та субхондральних кіст.

Рентгенологічними особливостями АП є переважання остеодеструкції (остеолізу, анкілозу) та періостальної проліферації (періоститів, гіперостозів) над остеопорозом.

Специфічні клінічні ознаки АП – ушкодження шкіри (волосяної частини голови), дистальних міжфалангових суглобів, нігтів, асиметричність патологічного процесу, наявність моно- чи олігоартриту.

Для підтвердження наявності запального захворювання суглобів у пацієнта (периферичних суглобів, хребта, ентезиту) потрібна наявність 3 пунктів із 5:

- 1) наявність псоріазу на момент обстеження, персональний або сімейний анамнез псоріазу;
- 2) псоріатичне ураження нігтів, наявне на момент обстеження пацієнта;
- 3) негативні результати реакції на ревматоїдний фактор;
- 4) наявність дактиліту («палець-сосиска») на момент обстеження або в анамнезі;
- 5) рентгенологічне підтвердження формування нової кісткової тканини (за винятком утворення остеофітів) у суглобах верхніх та нижніх кінцівок.

За наявності псоріатичних уражень шкіри на момент обстеження перший критерій оцінюють у 2 бали, всім іншим критеріям присвоюють по 1 балу.

Місцеве лікування АП передбачає медикamentозну топічну (вітамін D₃ та його аналоги; інгібітори кальциневрину (пімекролімус і такролімус); топічні кортикостероїди) та вузькосмугову фототерапію. До системного лікування належить ПУФА-терапія та медикamentозна системна терапія (цитостатики, імуносупресанти, біологічні препарати – адалімумаб, інфліксимаб, устекінумаб).

Алгоритм диференційного лікування АП передбачає таке:

- дезінтоксикаційна терапія;
- усунення домінуючих проявів супутніх уражень чи зменшення системних проявів ПХ;
- симптомомодифікувальна терапія (використання стандартних нестероїдних протизапальних препаратів за відсутності факторів ризику з боку кишечника чи інгібіторів ЦОГ-2 при наявності факторів ризику; локальне внутрішньоентезисне введення кортикостероїдів (у разі моно-, олігоартритів) чи за допомогою фізіопродур);
- хворобомодифікувальна терапія (метотрексат/сульфасалазин – лише при злоякісному чи атіповому перебігу АП: поліартропатичному, мутилювальному, ревматоїдоподібному);
- базисна терапія та профілактика остеопорозу (за даними денситометрії) у поєднанні з фізіотерапевтичним і санаторним лікуванням.

За клініко-лабораторної неефективності лікування рекомендована комбінована супресивна терапія, а при вираженій функціональній недостатності ІІІ ст. – хірургічне лікування.

Підготував **Олександр Соловійов**



Mejor fámaco 1993

EUROPEAN
PHARMACOPOEIA
1st Spanish Medication



ЗАЛАЇН

Сертаконазол



1 туба (20 г) містить
0,4 г сертаконазолу нітрату**

ЛІКУЙ ГРИБОК СУЧАСНО

Показання. Для місцевого лікування грибкової шкірної інфекції, спричиненої дерматофітами і дріжджовими грибами: епідермофітія стоп, пахова епідермофітія, дерматомікоз гладенької шкіри, трихофітія ділянки бороди та вусів, дерматомікоз кистей, кандидоз, висівкоподібний лишай. **Спосіб застосування та дози.** Крем наносять 1 або 2 рази на день тонким шаром на уражені ділянки шкіри, намагаючись захопити приблизно 1 см здорової шкіри. Рекомендована тривалість лікування — 4 тижні (для запобігання рецидиву, але в більшості випадків клінічне загоєння відбувається раніше — між 2 та 4 тижнями). **Побічні реакції.** Місцево може з'явитися контактний дерматит. Можливі місцеві, швидкоминучі еритематозні реакції, які не потребують припиняти застосування препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. **Р.П.** №UA/1849/01/01. **Умови відпуску.** Без рецепта. **Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



Дерматофітія стоп: що обрати для лікування?

Дерматофітія стоп (ДС) (*tinea pedis*, стопа атлета) є актуальною проблемою сьогодення через повсюдне зростання її поширеності. З-поміж інших дерматофітій на ДС припадає $\approx 80\%$ випадків [1]. Ризик захворіти на ДС зростає в осіб із супутніми захворюваннями, а з віком подвоюється кожні 10 років життя [2]. Значна частка хворих на ДС має велику давність захворювання, незважаючи на те що неодноразово зверталася до лікарів різних спеціальностей. Одна із причин неефективності лікування – зростання резистентності збудників і нераціональний вибір антимікотичних препаратів, що зумовлює часті рецидиви, інфікування оточуючих та підвищення показників загальному.

У чоловіків ДС виявляють частіше ніж у жінок, а її поширеність зростає з віком (найчастіше зустрічається в чоловіків віком від 31 до 60 років) [3]. У дітей ДС зустрічається досить рідко. Захворювання здебільшого спричиняють гриби трьох родів (*Trichophyton*, *Epidermophyton* і *Microsporum*), здатні уражати шкіру людей і тварин [2].

Загальними симптомами ДС є легке лущення шкіри, що може супроводжуватися почервонінням і свербіжем. Лущення може проявитися на невеликій ділянці шкіри (переважно між пальцями ніг) або на всій підошві стопи. В тяжких випадках лущення може супроводжуватися формуванням болючих тріщин шкіри, що сприяє розвитку бактеріальних інфекцій.

Залежно від клінічних проявів розрізняють декілька форм ДС: міжпальцева, хронічна гіперкератична (за мокасиновим типом), запальна (везикулярна) та виразкова.

Найчастішою формою ДС є міжпальцева, яка проявляється у вигляді мацерації, лущення та тріщин шкіри міжпальцевих проміжків стопи (рис. 1). Частіше спостерігаються ураження ділянок шкіри між третім, четвертим і п'ятим пальцями. Пацієнти скаржаться на свербіж, печіння, неприємний запах.



Рис. 1. Міжпальцева форма ДС

Іншою формою ДС є хронічна гіперкератична (за мокасиновим типом), яка характеризується хронічною еритемою підошви з лущенням і дифузним гіперкератозом, що охоплює підошовну та бічну поверхні стопи (рис. 2). Інфекція зазвичай проявляється сухим гіперкератотичним лущенням, яке переважно уражає усю підошовну поверхню. Згодом процес може поширюватися на бічну поверхню стопи. Тильна поверхня стопи зазвичай залишається інтактною. Захворювання може перебігати безсимптомно чи супроводжуватися помірним або сильним свербінням.

Запальна (везикулярна) форма ДС характеризується наявністю твердих і напружених везикул, бул або пустул на підошовній чи середньопередній поверхні стопи.

Зазначені елементи зазвичай є округлими, поліциклічними, з еритематозною основою, схожі на герпетичний висип. Вони можуть розповсюджуватися у вигляді кластерів із локалізацією на склепінні стопи, її бічній поверхні, пальцях і підпальцевих складках (рис. 3). Характеризується сильним свербіжем, що супроводжується печінням і болем. Інтенсивне запалення може ускладнювати ходьбу.



Рис. 2. Хронічна гіперкератична форма ДС (за мокасиновим типом)



Рис. 3. Запальна (везикулярна) форма ДС

Виразкова форма зазвичай проявляється везикуло-пустульозними ураженнями, здатними швидко поширюватися, виразками й ерозіями (рис. 4). Часто може приєднуватися вторинна бактеріальна інфекція. Ця клінічна форма зазвичай розпочинається в третьому та четвертому міжпальцевих проміжках, поширюючись згодом на бічну і підошовну поверхні стопи. В тяжких випадках процес може поширюватися на всю підошовну поверхню стопи. В пацієнтів часто спостерігаються лімфангіт, лихоманка та нездужання. Виразки супроводжуються болем різного ступеня і свербіжем.



Рис. 4. Виразкова форма ДС

Ураження нігтьових пластин за ДС реєструється в 20-30% хворих. За характером ушкодження можна з певною імовірністю визначити вид збудника. Так, для ДС, обумовленої *T. rubrum*, характерним є множинне ураження нігтів (частіше – за гіпертрофічним типом). Також можуть спостерігатися лейконіхії – білі плями чи смуги в товщі нігтя. В разі ураження стоп

T. mentagrophytes до процесу залучаються переважно перші та п'яті нігтьові пластини (частіше – за нормотрофічним типом) [4].

Етіологія ДС

Грибкові інфекції добре розвиваються у вологих і теплих умовах, тому ДС зустрічаються частіше в країнах із теплим кліматом [9]. Збудником інфекції здебільшого є представники грибів роду *Trichophyton* і дріжджові гриби. В дорослих ДС найчастіше спричиняється *T. rubrum*, тоді як у дітей – *T. tonsurans* [5].

У регіонах зі спекотним і вологим кліматом збудниками ДС часто є недерматофітні гриби (наприклад, *Neoscytalidium dimidiatum*), які зумовлюють розвиток стійких до лікування форм захворювання [6].

Інфекція може передаватися від людини до людини в громадських душових та ванних кімнатах або інших вологих приміщеннях, де люди ходять босоніж. У таких теплих вологих середовищах спори грибка здатні виживати протягом досить тривалого часу (місяців і навіть років). Наявність захворювань, як-от псоріаз або атопічний дерматит, збільшують ризик зараження грибом.

Причинами ДС можуть бути мікротравми стоп будь-якої етіології, носіння закритого, синтетичного, гумового та тісного взуття, що погано вентилується й сприяє накопиченню вологи. Сприятливі розвитку ДС можуть численні ендогенні фактори, зокрема недостатність функції судин нижніх кінцівок, ендокринні захворювання, імунодефіцити, гіповітаміноз, анатомічні особливості, хронічні дерматози стопи.

Діагностика ДС

Із метою діагностики ДС можна використовувати різні клінічні методи [7]. Одним з основних є фізикальне обстеження, яке дозволяє виявити ділянки лущення, мацерації міжпальцевих проміжків, гіперкератоз підошовної та бічної частини стопи [8]. Менш поширені прояви – дрібні еритематозні везикули та пухирі на підошовній поверхні стопи.

Інші методи діагностики передбачають дослідження за допомогою лампи Вуда, пряме мікроскопічне дослідження та культуральне дослідження. Слід зазначити, що дерматофіти не флуоресціюють у світлі лампи Вуда, тому це дослідження може бути інформативним у тому випадку, коли ДС спричинена іншими видами грибів [7].

Наступним методом є забір зразків орогової тканини для культурального дослідження. Зразки культивують на агарі, результати отримують через ≈ 2 тиж. Утім, лікар може призначити відповідне протигрибкове лікування навіть у разі негативних результатів мікологічного дослідження, якщо фізичні прояви захворювання є очевидними та переконливими.

Пряме мікроскопічне дослідження – один із простих та швидких високоспецифічних і чутливих методів ідентифікації дерматофітів. Альтернативні методи діагностики включають використання тест-смужок на дерматофіти.

Профілактика та немедикаментозне лікування

Оскільки ДС можна інфікуватися через контакт із лусочками шкіри хворого, носіння захисного взуття в комунальних закладах (місцях загального користування) може допомогти зменшити ймовірність зараження. З огляду на те що заражені грибом лусочки шкіри можуть бути наявними на одязі хворого, корисним профілактичним заходом є регулярне прання одягу та білизни [8].

Продовження на стор. 34.

Дерматофітія стоп: що обрати для лікування?

Продовження. Початок на стор. 33.

Прогресуванню захворювання може сприяти користування тісним взуттям. Це сприяє надлишковому накопиченню вологи, а також створює ідеальні умови для розвитку дерматофітів. Отже, пацієнти повинні намагатися обмежити вологість ніг, не користуватися тісним взуттям, ретельно висушити ноги та міжпальцеві проміжки після душу, ванни чи плавання. Не слід надягати шкарпетки на мокрі ноги чи користуватися недостатньо просушеними після прання шкарпетками [9].

До інших важливих заходів, що допоможуть запобігти інфікуванню, слід віднести носіння просторого чи добре вентиляваного взуття, яке забезпечує достатню циркуляцію повітря, уникнення спільного використання інструментів для нігтів (наприклад, кусачки та ножиці), спільного взуття та рушників. При пранні білизни та деякого іншого одягу рекомендується використовувати гарячу воду з відбілювачем, що збільшує імовірність знищення грибків [10].

Фармакологічне лікування

Наразі основним підходом до лікування грибкової інфекції шкіри є протигрибкові препарати для місцевого застосування. Здебільшого це препарати, які належать до двох ключових – аліламінів та азолів. Незважаючи на те що обидві групи лікарських засобів широко використовують у клінічній практиці, зростання стійкості до них багатьох патогенів суттєво обмежують їхню ефективність [11].

Особливе місце посідає сертаконазол, який є похідним імідазолу та бензотіофену. Завдяки наявності в його структурі молекул двох активних компонентів препарат має широкий спектр дії стосовно патогенних грибів, низки грамполозитивних бактерій і найпростіших. За фунгістатичний ефект відповідає азольне кільце, яке порушує синтез ергостеролу, – одного з основних компонентів клітинної мембрани грибів, що контролює плинність клітинної мембрани. Зменшення вмісту цієї сполуки в клітинній мембрані порушує її плинність і проникність. Фунгіцидна дія препарату зумовлена бензотіофеном, структурно схожим на триптофан. Убудовуючись у клітинну мембрану гриба замість молекул триптофану, бензотіофен підвищує її проникність, що спричиняє втрату внутрішньоклітинної АТФ, руйнування цитоскелета та лізис клітинних органел. Цей механізм також перешкоджає утворенню гіф, запобігаючи їхній інвазії до тканин господаря. За таких самих умов також можна виявити переривання процесу утворення гіф, запобігаючи в такий спосіб інвазії до тканини господаря [12].

Завдяки високій ліпофільності бензотіофену сертаконазол тривалий проміжок часу (≈ 72 год) утримується шкірою і не потрапляє до системної циркуляції. Сертаконазол характеризується широким спектром дії, який включає дріжджі, гриби-дерматофіти та бактерії, здебільшого – грамполозитивні коки.

Крім фунгістатичної та фунгіцидної дії, сертаконазол забезпечує протизапальний ефект (шляхом активації сигнального шляху р38-ЦОГ-2-PGE2), а також чинить протисвербжний вплив (завдяки індукції простагландину D2, який гальмує вивільнення гістаміну). Ці додаткові властивості полегшують симптоми ДС, зменшуючи активність запального процесу [13].

Сертаконазол демонструє високу фунгістатичну активність *in vitro* проти широкого

спектра дерматофітів (*Trichophyton*, *Epidermophyton* і *Microsporum*), дріжджів (*Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia furfur*) і грибкових опортуністичних інфекцій (*Aspergillus spp.*, *Alternaria spp.*, *Acremonium spp.*, *Fusarium spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*).

Значення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) знаходяться в межах 0,35-5,04 мкг/л для дріжджів, 0,24-2 мкг/л – для дерматофітів (фунгістатична дія); фунгіцидна дія спостерігається за МІК 0,5-16 мкг/л. Окрім того, сертаконазол продемонстрував активність проти 21 ізоляту грамполозитивних бактерій із МІК 0,88 мкг/мл.

Сертаконазол проявляє активність щодо всіх клінічно важливих дерматофітів із середньою МІК 0,21 мкг/мл (діапазон від 0,01 до 8 мкг/мл). Найвищу активність препарат продемонстрував проти *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, що є основними збудниками ДС, а також *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*.

Висока фунгіцидна активність сертаконазолу дозволяє досягти рівня ерадикації в $>90\%$ випадків, а також знизити ризик рецидиву ДС [14].

Клінічна ефективність сертаконазолу

Щоб визначити безпеку й ефективність 2% крему сертаконазолу для місцевого застосування при лікуванні ДС, R. Savin і співавт. провели велике рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження в паралельних групах [15]. Загалом було відібрано 588 пацієнтів, з яких 383 рандомізували до групи лікування 2% сертаконазолом або плацебо (основа крему без активної речовини), що застосовувалися 2 р/день протягом 4 тиж. У групі активного лікування покращення симптомів спостерігалось на 1-му тиж терапії. Після 4 тиж лікування мікологічне одужання спостерігалось в 70,3% пацієнтів, які отримували сертаконазол, а також у 36,7% хворих, котрі одержували плацебо ($p < 0,0001$). Через 2 тиж після припинення терапії 46,7% пацієнтів групи сертаконазолу мали успішні результати лікування порівняно із 14,9% хворих, котрі отримували плацебо ($p < 0,0001$). Жодних серйозних побічних явищ зареєстровано не було. Частота небажаних явищ із боку шкіри була зіставною між групами лікування.

Автори дійшли висновку, що сертаконазол швидко усуває клінічні прояви дерматофітії, дозволяє досягти високих показників одужання, а також захищає шкіру стоп від реінфекції протягом 2 тиж після відміни препарату.

Крем із сертаконазолом також продемонстрував вищу ефективність у лікуванні шкірної дерматофітії порівняно з низкою інших антифунгальних препаратів.

Щоб порівняти ефективність і переносимість сертаконазолу та крему з міконазолом, A. Sharma і співавт. провели проспективне рандомізоване багатоцентрове порівняльне дослідження IV фази за участю 260 пацієнтів із дерматофітією [16]. Після отримання інформованої згоди хворим призначили крем сертаконазол (2%) або крем міконазол (2%) місцево 2 р/день протягом 2 тиж. Маркерами ефективності лікування були зміни в середніх показниках еритеми, свербіж, лущення, а також загальна оцінка. Спостерігалось значуще зниження ($p < 0,05$) середніх показників симптомів і загальних балів із 1-го тиж, яке зберігалось до 2 тиж та було статистично значущим ($p < 0,05$) на користь сертаконазолу. Повного клінічного одужання досягли 62,3% пацієнтів

у групі сертаконазолу порівняно із 44,6% хворих, котрі отримували міконазол ($p < 0,05$). Терапія кремом сертаконазол (2%) забезпечила кращу ефективність і переносимість порівняно із кремом міконазол (2%). Авторі дійшли висновку, що сертаконазол може бути обґрунтованим терапевтичним вибором у лікуванні пацієнтів із дерматофітією.

H. Ghaninejad і співавт. порівнювали ефективність 2% кремів міконазолу нітрату та сертаконазолу в подвійному сліпому клінічному дослідженні, проведеному на пацієнтах зі шкірною дерматофітією. Одужання визначали відповідно до клінічної оцінки, підтвердженої мікроскопічним дослідженням і посівом. Групи були схожими за віком, статтю, масою тіла та клінічними проявами. На 15-й день лікування хворі групи сертаконазолу мали достовірно вищий відсоток одужання, ніж пацієнти групи міконазолу ($p < 0,01$). Отже, сертаконазол продемонстрував кращу ефективність порівняно з міконазолом у забезпеченні ранньої відповіді на лікування [17].

В дослідженні Shivamurthy і співавт. (2014) порівнювали протигрибкову активність сертаконазолу 2% крему та клотримазолу 2% крему в 60 пацієнтів, розподілених на однакові групи. Препарати застосовували 2 р/день упродовж 3 тиж. Для оцінки ефективності терапії обрали такі параметри, як еритема, лущення, свербіж, межі та розмір ураження. Порівняння вихідних значень і показників після завершення терапії в обох групах свідчило про вираженішу позитивну динаміку показників еритеми, лущення і свербіння в групі сертаконазолу, а також про значне покращення таких параметрів, як край, розмір ураження. На думку авторів, це свідчить про вищу протигрибкову та протизапальну активність сертаконазолу [18].

Висновки

ДС є дуже поширеним захворюванням у людській популяції. Нераціональне лікування та вільний доступ до протигрибкових препаратів сприяють підвищенню стійкості грибкових збудників, зниженню ефективності лікування та розвитку вторинних бактеріальних інфекцій. Крем із сучасним антимікотиком нового покоління сертаконазолом добре проникає до шкіри із тривалим збереженням високих концентрацій активної речовини, забезпечуючи фунгістатичний, фунгіцидний та антибактеріальний ефекти. Завдяки високій клінічній і мікологічній ефективності, сприятливому профілю безпеки, а також додатковим протизапальним і протисвербжним властивостям сертаконазол можна вважати препаратом вибору в лікуванні ДС у широкій популяції пацієнтів.

ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку сертаконазол представлений Залаїном у вигляді 2% крему. Залаїн (сертаконазол) має високу фунгіцидну активність щодо збудників ДС, низки інших грибів родів *Malassezia*, *Candida*, а також грамполозитивних стафіло- та стрептококів. Антимікотична ефективність Залаїну перевищує таку інших антифунгальних засобів (клотримазол, кетоназол, міконазол). Залаїн наносять тонким шаром 1-2 р/добу на уражені ділянки шкіри, захоплюючи ≈ 1 см здорової шкіри навколо зони ураження. Застосування Залаїну сприяє швидкому купіруванню симптомів та відновленню шкіри.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Використання блокаторів інтерлейкіну-17 у дерматології за межами псоріазу

У квітні відбувся онлайн-конгрес «Київські дерматологічні дні-2023: весняний симпозиум», присвячений питанням діагностики, лікування та профілактики дерматологічних захворювань і хвороб із дерматологічними проявами. Співзасновник міжнародного науково-освітнього центру Medical knowledge hub, директор клініки персоналізованої медицини EuroDerm (м. Київ), асистент кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної і лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Богдан Вікторович Литвиненко виступив із доповіддю «Блокатори інтерлейкіну-17 (ІЛ-17) у дерматології за межами псоріазу».



Б.В. Литвиненко

– Сьогодні використання біологічних препаратів стало першою лінією терапії під час лікування таких аутоімунних захворювань, як псоріаз, atopічний дерматит тощо. Проте існує низка інших нозологій, за яких ці препарати використовуються досить рідко. Водночас останніми роками накопичилося чимало опублікованих доказів, що підтверджують ефективність використання біологічних препаратів (блокаторів ІЛ-17) при лікуванні таких менш поширених патологій, як гнійний гідраденіт (ГГ), червоний волосяний лишай (ЧВЛ, хвороба Девержі), синдром SAPHO, синдром Незертонна та хвороба Бехчета.

Найчастіше із цієї групи захворювань зустрічається ГГ – хронічне рецидивувальне запальне фолікулярне захворювання шкіри, яке, за даними низки досліджень останніх років, вважається автозапальним. На жаль, багатьом пацієнтам діагноз встановлюють невчасно, проте ГГ є прогресувальною хворобою; якщо її не лікувати, в пацієнтів розвиваються серйозні та часто незворотні симптоми. Пізня діагностика ГГ зумовлює прогресування захворювання та затримку в лікуванні. За даними А. Гарг і співавт. (2020), більшість хворих до встановлення діагнозу відвідують лікаря ≥ 5 разів. Також повідомлялося про середню затримку в 7-10 років між появою симптомів і діагнозом ГГ (Saunte D.M. et al., 2015; Kokolakis G. et al., 2020).

Клінічна картина ГГ є неоднорідною. Найчастіше процес локалізується в складках шкіри (аксиллярні зони, геніталії, сідниці тощо). Ознаки ГГ – поява запалення і болісних вузлів, які пізніше розвиваються в абсцеси, що можуть мати досить великі розміри та здатні самостійно проривати, внаслідок чого виділяється гнійний екссудат. Розвиток множинних рецидивувальних запальних вузлів на обмеженій ділянці може спричинити злиття і формування дренажних норичь (фістул), тому пацієнти із ГГ часто скаржаться на періодичну появу кров'яних, серозно-гнійних виділень з неприємним запахом.

Дренажні фістули, які з'єднують декілька гнійних уражень, утворюють зону хронічного виділення або здатні вторинно рубцюватися, при цьому в інших місцях можуть з'являтися нові висипи (тобто один пацієнт може мати декілька запальних осередків у різних фазах процесу).

Вважають, що аутоімунне запалення при ГГ спричинене Th1/Th17-лімфоцитами. Активовані дендритні клітини керують диференціацією Т-клітин CD4 на підгрупи Th1 і Th17. В зоні уражень при ГГ у шкірі спостерігається значна кількість Th17. Вони, своєю чергою, продукують ІЛ-17, який є основним цитокином, що запускає каскад запальних реакцій. ІЛ-17 діє синергічно з іншими цитокинами, індуюючи самопідтримувану запальну петлю, що включає проліферацію кератиноцитів і епідермальний акантоз (Matusiak L. et al., 2017).

Останніми роками спостерігається збільшення кількості публікацій про використання секукінумабу в пацієнтів із ГГ. Так, публікація 2020 року в журналі Європейської академії дерматології та венерології (JEADV) продемонструвала результати дослідження 20 пацієнтів, які показали, що в 75% хворих через 16 тиж спостерігалось значне покращення стану. За даними дослідників, у хворих із ГГ експресія гена ІЛ-17

підвищувалася в ураженнях шкіри, а також значно збільшувалася концентрація ІЛ-17 у сироватці крові. Отже, блокада шляху ІЛ-17 може бути потенційною мішенню для лікування ГГ (Reguiaï Z. et al., 2020).

Також цього року у престижному британському журналі The Lancet опубліковано результати 2 багаточисельних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень використання секукінумабу при ГГ середнього та важкого ступенів (до випробування SUNSHINE залучили 676 пацієнтів, до SUNRISE – 687 хворих). Дослідження показали, що в разі застосування кожні 2 тиж секукінумаб виявився клінічно ефективним щодо швидкого покращення ознак і симптомів ГГ зі сприятливим профілем безпеки та стійкою відповіддю до 52 тиж лікування (Alexa B. Kimball et al., 2023).

ЧВЛ – це рідкісна гетерогенна група папуло-сквамозних запальних захворювань невідомої етіології, часто є стійким до багатьох звичайних методів лікування. Відносно нещодавнє дослідження ефективності секукінумабу при проведенні терапії ЧВЛ показало, що пацієнтам із цим захворюванням, які не відповіли на місцеве лікування, доцільно розглянути можливість призначення системної терапії, схваленої для псоріазу. За даними дослідників, антагоніст ІЛ-17А секукінумаб продемонстрував особливо вражаючі результати в лікуванні ЧВЛ (Bonomo L. et al., 2018).

За рекомендаціями експертів медичного ресурсу UpToDate, ін'єкційні біологічні інгібітори ІЛ-17 або ІЛ-23 є системною терапією першої лінії для дорослих і дітей із ЧВЛ. Водночас пероральні ретиноїди та метотрексат – альтернативні початкові методи лікування ЧВЛ.

Нещодавнє спостереження показало, що 7-річний хлопчик із тяжким типом ЧВЛ швидко відповів на монотерапію секукінумабом (150 мг 1 р/тиж), коли звичайна терапія була неефективною. В пацієнта спостерігалось швидке та різке зменшення еритеми, долонно-підшовного гіперкератозу, лущення і свербіжу лише протягом 5 тиж без побічних ефектів. Отже, секукінумаб можна розглядати як варіант лікування ЧВЛ у дітей, про що також повідомлялося в дорослих (Jing-Yao Liang et al., 2020).

Британський журнал дерматології (BJD) опублікував статтю, де повідомлялося, що секукінумаб – ефективний засіб лікування ЧВЛ, однак потребує подальшого дослідження. ЧВЛ є транскрипційно гетерогенним захворюванням, що відображає його змінну відповідь на терапію. Препарати, спрямовані на інші ізоформи ІЛ-17 і вроджені імунні медіатори, слід розглянути для майбутніх клінічних випробувань (Boudreaux B.W. et al., 2022).

Синдром SAPHO – рідкісне хронічне запальне захворювання з ураженням кісток, суглобів і шкіри. Для нього характерні синовіт, остейт, гіперостоз, акне, пустульоз. У публікації у журналі Seminars in Arthritis and Rheumatism повідомлено, що пацієнт із синдромом SAPHO продемонстрував вражаючу та швидко відповідь на блокаду ІЛ-17 у формі секукінумабу (Daoussis D. et al., 2019).

Минулому року у The Journal of Rheumatology опубліковано огляд спостереження Wang і співавт., де продемонстровано результати лікування 4 пацієнтів

із синдромом SAPHO, в яких спостерігалось значне покращення шкірних уражень, клінічних станів і даних магнітно-резонансної томографії усього тіла до й після лікування секукінумабом без супутнього традиційного лікування синтетичними хворобомодифікувальними протиревматичними препаратами, нестероїдними протизапальними препаратами тощо, що дозволяє припустити потенційну користь секукінумабу в лікуванні синдрому SAPHO.

Синдром Незертонна – рідкісне та тяжке аутоімунно-рецесивне захворювання шкіри, що характеризується вродженою еритродермією, специфічною аномалією волосяного стрижня й atopічними проявами з високим рівнем IgE. Генералізована іхтіозиформна еритродермія проявляється при народженні чи невдовзі після нього; зазвичай персистує. Волосся на голові рідке та ламке, має характерний «бамбуковий» патерн ураження.

Atopічні прояви включають екземоподібні висипання, atopічний дерматит, свербіж, ангіоневротичний набряк, кропив'янку, високий рівень IgE в сироватці крові та гіпереозінофілію. В неонатальному періоді часто виникають небезпечні для життя ускладнення, включаючи гіпернатріємічну дегідратацію, гіпотермію, екстремальну втрату маси тіла, бронхопневмонію та сепсис.

Публікація в JAMA Dermatology повідомляє про виражений ефект від лікування секукінумабом дитини із синдромом Незертонна (Lushsinger I. et al., 2020).

Хвороба Бехчета – мультисистемний рецидивувальний хронічний васкуліт із запаленням слизових оболонок, який належить до групи автозапальних. Характерними проявами є рецидивні виразки слизової оболонки рота, запалення очей, виразки геніталій та ураження шкіри. Найсерйозніші його наслідки – сліпота, неврологічні та шлунково-кишкові розлади, венозні тромбози й аневризми артерій.

Було проведено багатоцентрове ретроспективне дослідження за участю 15 пацієнтів із фенотипом синдрому Бехчета на слизовій оболонці та суглобах, що відповідає міжнародним критеріям хвороби Бехчета і не піддається лікуванню колхіцином, синтетичними хворобомодифікувальними протиревматичними препаратами й щонайменше одним антипухлинним фактором некрозу. Мінімальний термін спостереження становив 6 міс. Секукінумаб у дозі 300 мг/міс отримували 6 хворих із полісуглобовим ураженням, тоді як усі інші пацієнти одержували цей препарат у дозі 150 мг/міс. Через 3 міс спостереження 9 хворих (66,7%) досягли відповіді (повної або часткової); ця частка зросла до 86,7% через 6 міс, до 76,9% – через 12 міс, до 90,0% – через 18 міс, до 100,0% – через 24 міс. Характерно, що всі пацієнти, які почали лікування секукінумабом у дозі 300 мг/міс, досягли повної відповіді до 6 міс, при цьому 7 (46,7%) хворих змогли досягти відповіді лише після переходу на вищу дозу. Отже, це дослідження свідчить про те, що секукінумаб у дозах 150 і 300 мг/міс є безпечним і ефективним для тривалого лікування пацієнтів із синдромом Бехчета із фенотипом слизової оболонки та суглобів, резистентним до попередніх препаратів, зокрема секукінумабу. Позитивні ефекти також спостерігалися щодо інших аспектів захворювання, як-от генітальний афтоз, аксіальний артрит і кишкові прояви (Fagni F. et al., 2020).

Підготував Олександр Соловійов

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

Терапія акне комплексними гомеопатичними препаратами: доцільність, можливості та ефективні комбінації

Звичайне акне – одне з найпоширеніших дерматологічних захворювань у дітей, підлітків, осіб молодого працездатного віку, яке не лише спричиняє біль, косметичні дефекти, зниження якості життя, а й може зумовити розвиток депресії та суїцидальної поведінки (Bungau A. et al., 2023). Сучасна терапія акне є суворо регламентованою: найбільшу поширеність отримали міжнародні настанови Американської академії дерматології (AAD) (Zaenglein A. et al., 2016), Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великобританії (NICE) (Xu J. et al., 2021), а також вітчизняні стандарти, але схильність до тривалого перебігу, рецидивування (інколи – недостатня ефективність стандартної терапії) обґрунтовує пошук способів підвищення результативності лікування. Одним із них може бути використання гомеопатичних засобів (ГЗ).

Патогенез

Зазвичай ретельне вивчення особливостей виникнення захворювання передуює появі ефективного методу лікування. Наразі встановлено, що акне – патологія зі складною патофізіологією, спричинена імунологічними та запальними процесами, гіперплазією сальних залоз із надлишковим виробленням шкірного сала, зміною якості ліпідів шкірного сала, гіперколонізацією мікроорганізмами і гіперкератинізацією фолікулів (рис. 1). Бактерії *Cutibacterium acnes*, які раніше ідентифікували як *Propionibacterium acnes*, здатні синтезувати ліпази та протеолітичні ферменти, що грають важливу роль у виникненні й прогресуванні запального процесу (Bungau A. et al., 2023).

Особливу увагу приділяють гормональним змінам, а саме надлишковій секреції андрогенів, які стимулюють роботу сальних залоз і підвищують секрецію шкірного сала (Rocha M. et al., 2018). Під час статевозрілого дозрівання андрогенна активність, що зростає, стимулює надлишкову продукцію сальних залоз і гіперпроліферацію

кератиноцитів, а це сприяє руйнуванню епідермальних клітин, зростанню популяції *Propionibacteria*, посиленню запального процесу в дермі. Зазначені зміни зумовлюють виникнення еритеми, гіперпігментації, атрофічних та гіпертрофічних змін. Процес одужання може супроводжуватися розвитком постакне у вигляді застійних пігментних плям, рубців унаслідок ускладненого перебігу папуло-пустульозного та конглобатного / вузлово-кстозного акне відповідно.

Лікування акне: можливість застосування ГЗ

У чинних настановах AAD, NICE запропоновано покроковий підхід до лікування акне залежно від тяжкості захворювання та передбачено призначення топічної (адапален, бензоїлпероксид, комбінація топічного третиніону / бензоїлпероксиду з антибіотиком) і системної (азелаїн, антибіотики, гормони, ізотретиноїн) терапії або їхнього поєднання (Xu J. et al., 2021; Zaenglein A. et al., 2016). Зазвичай зазначена стандартна терапія надає полегшення, але

часто вона супроводжується виникненням ускладнень, що унеможливує її тривале застосування. Майже кожен із зазначених топічних препаратів здатний спричинити дерматит, тоді як прийом пероральних ліків може супроводжуватися виникненням серйозних побічних реакцій. Це обумовлює необхідність зменшення дози / скасування препаратів, що нерідко значно знижує ефективність призначеної терапії. Усе вищезазначене пояснює необхідність пошуку нових способів лікування акне, одним з яких вважають гомеопатію.

Гомеопатія – альтернативна стратегія лікування, яка практикується в усьому світі та все частіше використовується в терапії акне. Одним із фундаментальних принципів гомеопатії визнано принцип подібності, згідно з яким застосування малих доз речовини, яка у великих дозах здатна зумовлювати в здоровій людини певні симптоми, сприятиме нівелюванню цієї симптоматики в хворого. Переваги ГЗ пояснюють використанням ультрарозведених форм, які мають достатню ефективність, легко переносяться та майже позбавлені

побічних дій (Shraddhamayananda S., 2016). Послідовники Ганемана вважають, що застосування ГЗ дозволяє швидко нівелювати гострі ознаки захворювання та досягти стійкого контролю над перебігом акне в довготривалій перспективі (Корчова Т., 2016). Гомеопатичне лікування акне припускає застосування одного / декількох ГЗ і ґрунтується на інгібуванні запалення, покращенні відтоку лімфи, нівелюванні гіперандрогенії (рис. 2).

Індивідуальна монокомпонентна гомеопатія акне

Згідно із принципами класичної гомеопатії при лікуванні захворювання необхідно використовувати засоби з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта, психічних та фізичних симптомів. Ефективність класичної персоналізованої гомеопатії у лікуванні акне підтверджують клінічні дослідження «випадок-контроль». В одному з них хворим на акне (n=400) призначали ГЗ або плацебо (Shraddhamayananda S., 2016). Перші позитивні зміни констатували через 7 днів

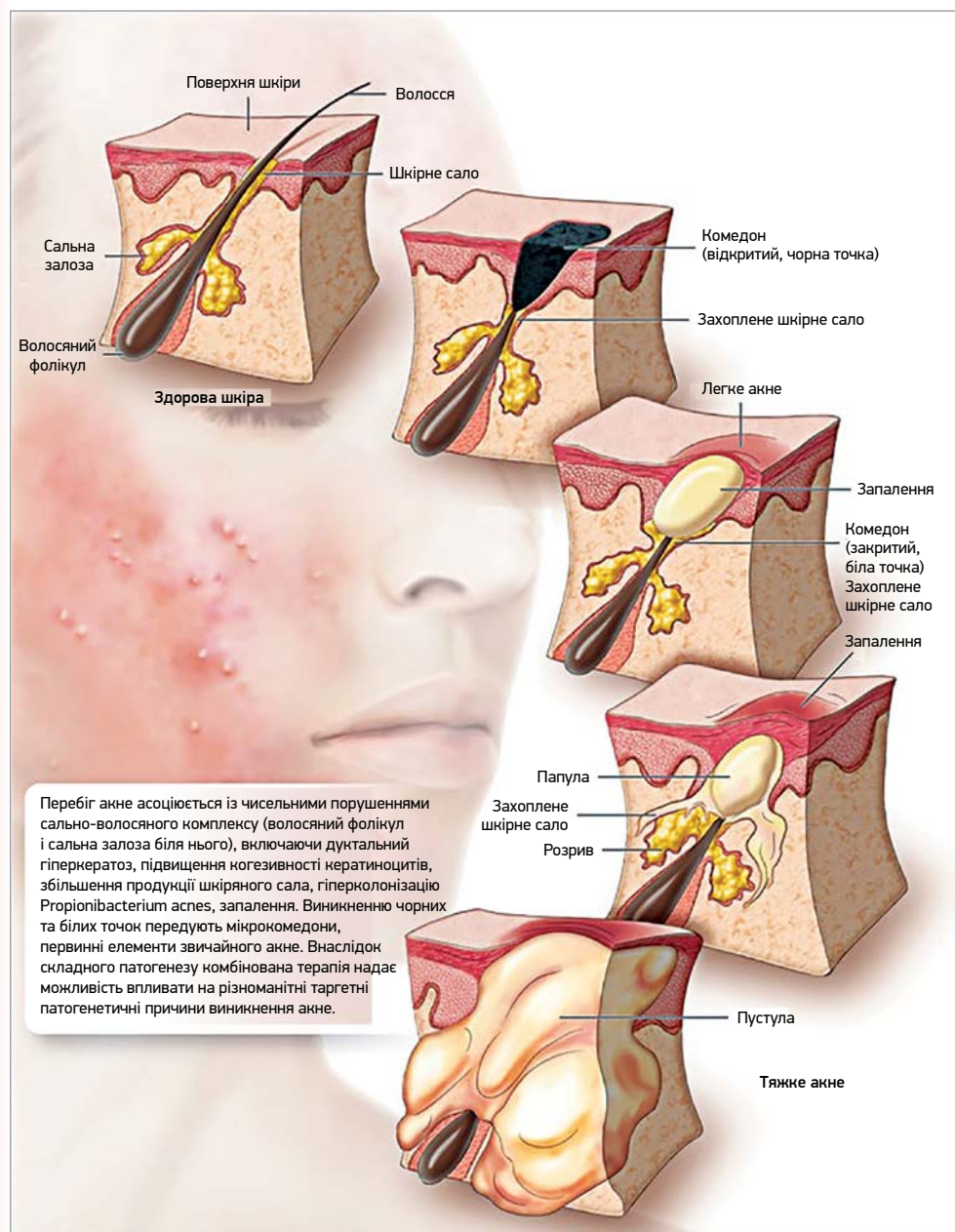


Рис. 1. Патогенез звичайного акне (онлайн-ресурс <https://www.healthplexus.net>)

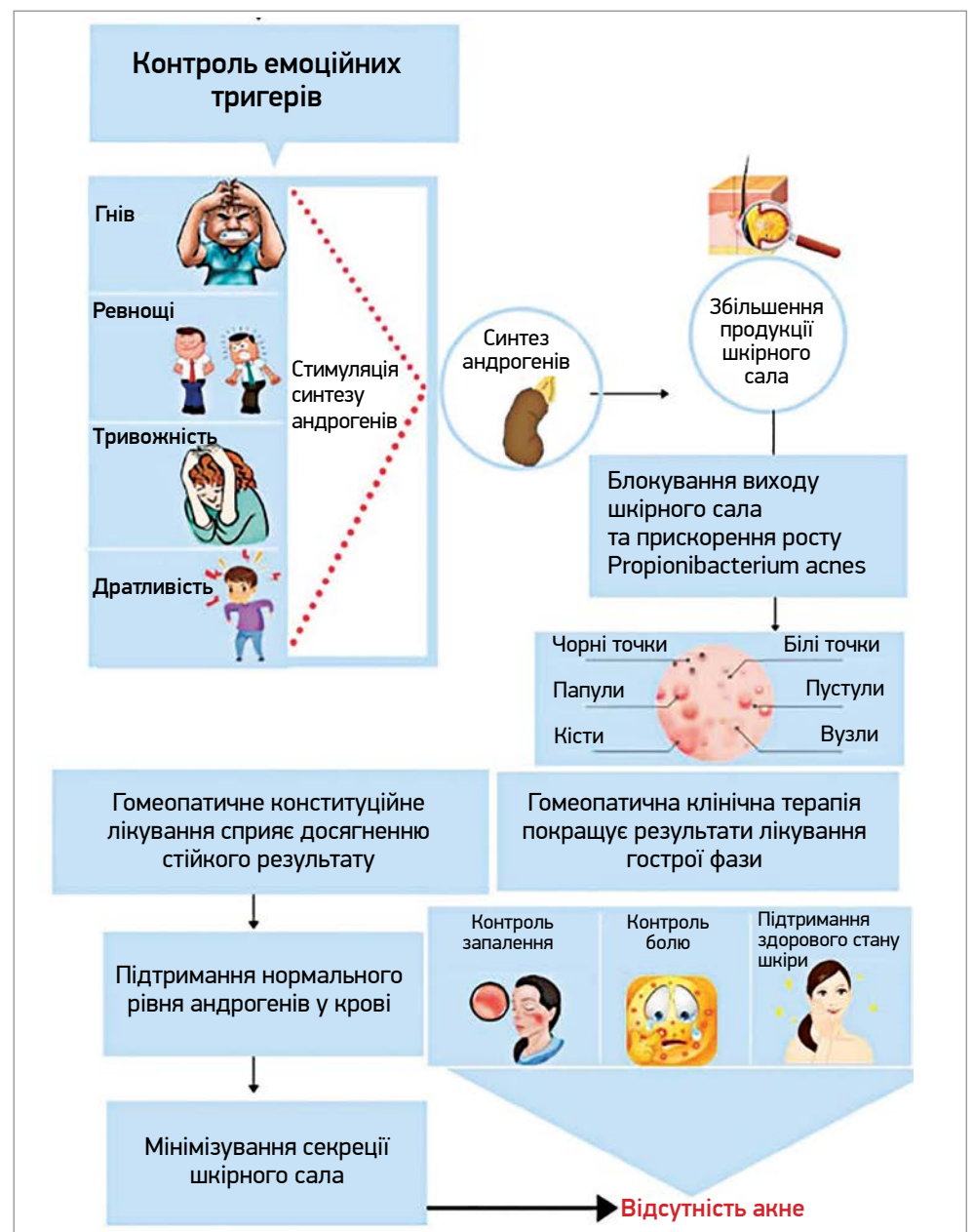


Рис. 2. Гомеопатичне лікування акне (онлайн-ресурс www.askdrmakkar.com)

від початку лікування, які посилювалися протягом подальших 3 міс; під час 2-річного періоду спостереження рецидивів захворювання зафіксували тільки в 16 осіб. «Реальний механізм дії ГЗ дуже складно пояснити, але результати нашого дослідження констатують їхню ефективність», – резюмували автори дослідження (Shraddhamayananda S., 2016).

В інших роботах констатовано поліпшення стану пацієнтів зі звичайним акне, зменшення психосоціальних наслідків на тлі застосування ГЗ (Theeram H., 2020). Гомеопатія визнана ефективним способом лікування хворих на акне (n=83), застосування якої дозволяє досягнути ремісії у середньому через 1,9 міс (діапазон 1,5-6 міс) без виникнення побічних ефектів і рецидивів захворювання (Nwabudike L., 2021).

Аналіз серії випадків лікування акне за допомогою ГЗ довів, що застосування цього виду терапії сприяє досягненню ремісії у 80% випадків, при цьому лікування залишається ефективним протягом тривалого часу після його припинення і не супроводжується значними побічними ефектами (Nwabudike L., 2018). Гомеопатична терапія акне також сприяє зменшенню використання антибіотиків, стероїдів у педіатричній популяції (Mahesh S. et al., 2020). Грунтуючись на результатах проведеного дослідження, японські вчені вважають ГЗ дієвим способом лікування хворих із різноманітними хронічними захворюваннями шкіри, в т. ч. акне (Itamura R. et al., 2007). «Гомеопатія може бути корисною стратегією посилення традиційного лікування акне», – констатують дослідники.

Комплексна гомеопатична терапія акне: Detox Kit Heel

Підбір індивідуального ГЗ може бути непростим і потребувати спеціальних знань у сфері гомеопатії, тому були розроблені комплексні ГЗ, які містять декілька компонентів і потенціюють дію одне одного. Вважають, що застосування комплексних ГЗ перевершує ефективність монотерапії завдяки вираженішому клінічному ефекту. Доведено, що комплексні ГЗ сприяють швидкому досягненню клінічної ремісії завдяки протизапальній та кератолітичній активності, регресу папулезних висипань, нівелюванню болю (Коляденко В., 2014).

Комплексну гомеопатичну терапію акне рекомендують проводити із застосуванням декількох ГЗ, здатних забезпечити протизапальну й анальгетичну дію, покращити лімфовідтік у зоні запалення. Із цією метою використовують т. зв. детокс-набори; одним із найвідоміших таких продуктів є Detox Kit Heel компанії Heel (Німеччина), який містить 3 багатокомпонентні ГЗ Лімфоміозот, Нукс воміка-Гомакорд, Траумель С. Слід зауважити, що всі ГЗ, які представляє фірма Heel, вироблені з фармацевтичною точністю, стійкою та постійною якістю інгредієнтів, причому склад кожного препарату відповідає гомеопатичній фармакопеї (www.heel.com).

➔ **Лімфоміозот.** Нормалізацію дренажної функції вважають обов'язковою запорукою успіху в лікуванні акне. В низці експериментальних досліджень доведено, що тривалий запальний процес дерми супроводжується посиленням набряку та запальної інфільтрації, зростанням товщини епідермального шару шкіри, зменшенням дренажної активності, а також асоціюється з патологічними змінами лімфатичних судин, які стають більш розширеними та звивистими, що утруднює відтік лімфи й сприяє прогресуванню запалення (Schwager S. et al., 2019). Пригнічення дренажної функції лімфатичних судин, зменшення їхньої кількості обумовлює посилення запалення завдяки набряку тканин, потовщенню епідерми, проліферації кератиноцитів (рис. 3).

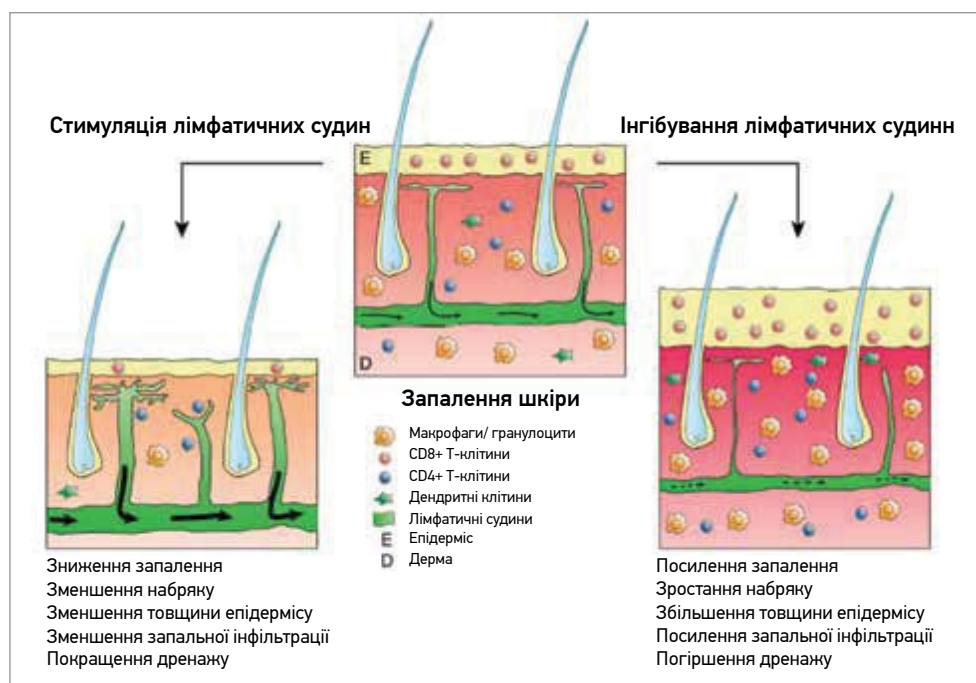


Рис. 3. Важливість покращення лімфовідтоку при запаленні шкіри (Schwager S. et al., 2019)

На відміну від патофізіологічного інгібування активності лімфатичних судин на тлі агресивного запалення їхня стимуляція під час лікування пов'язана з покращенням дренажної функції, швидким очищенням лімфи та зниженням тяжкості захворювання (Schwager S. et al., 2019). Активувати дренажну функцію лімфатичних судин у хворих на акне можна за допомогою комплексного ГЗ Лімфоміозот, який містить 17 активних компонентів. Лімфоміозот покращує відтік лімфи з епідермісу, чинить дезінтоксикаційну та протиекседативну дію, посилює локальний імунітет, відновлює нормальний метаболізм клітин (Інструкція, 2023).

➔ **Нукс воміка-Гомакорд.** Покращення циркуляції лімфи спричиняє інтенсивну доставку ендотоксинів до органів, що забезпечують їхнє виділення природними шляхами: печінки, нирок. Саме тому наступний крок гомеопатичної терапії полягає у м'якому посиленні роботи печінки та покращенні видалення ендотоксинів за максимального зменшення виділення токсинів через шкіру, щоб не спровокувати посилення активності місцевого запалення, свербіж, біль. Із цією метою застосовують інший багатокомпонентний ГЗ Нукс воміка-Гомакорд, який активізує детоксикаційну активність печінки, посилює протизапальний ефект Лімфоміозоту та чинить додаткову спазмолітичну, жовчогінну дію (Інструкція, 2023).

➔ **Траумель С.** Третім компонентом Detox Kit Heel є комплексний ГЗ гель Траумель С, що містить 14 активних речовин і чинить значну протизапальну, протинабрякову, знеболювальну, регенерувальну, детоксикувальну дію. На відміну від мазей, використання яких вважається недоцільним у разі акне, гель Траумель С не чинить додаткового жирового навантаження на уражену шкіру завдяки своїй легкій текстурі, не закриває пори та сприяє зменшенню інтенсивності запалення, покращуючи лімфовідтік унаслідок зниження вираженості місцевого набряку (Інструкція, 2023). Під час проведення рандомізованого контрольованого дослідження протизапальний та протинабряковий ефекти Траумель С визнано зіставними з такими еталонними нестероїдними протизапальними засобами – диклофенаком (González de Vega et al., 2013). Доведено, що топічне використання гелю Траумель С сприяє загоєнню кірочок за випадкового травмування акне, зменшенню гіперемії, набряку, посиленню епітелізації (Корчова Т., 2016).

Посилення цієї комбінованої дії можна досягти шляхом ін'єкційного введення вмісту ампули Траумель С безпосередньо в уражені ділянки шкіри, фактично використовуючи його як засіб для мезотерапії. Існують дані щодо доцільності застосування ін'єкцій Траумель С під час акупунктурної стимуляції біологічно активних точок на тілі, кінцівках, які відповідають за стан тканин обличчя. Антитоксична,

загальнорегуляторна та імуномодулювальна дія розчину Траумель С забезпечує покращення екології шкіри, допомагає запобігти розвитку бактеріальних ускладнень та сприяє стійкому збереженню позитивного ефекту. Вважають, що поєднання мезотерапії та акупунктури Траумель С здатне підвищити ефективність лікування акне (Корчова Т., 2016).

Отже, набір Detox Kit Heel, представлений трьома ГЗ Лімфоміозот (краплі), Нукс воміка-Гомакорд (краплі), Траумель С (гель, ампули), чинить багатогранний комбінований вплив на міжклітинний матрикс завдяки дренажній, дезінтоксикаційній, протинабряковій, протизапальній, анальгетичній, імуномодулювальній та регенераційній дії. Використання засобів Лімфоміозот, Нукс воміка-Гомакорд, Траумель С у лікуванні акне є патогенетично обґрунтованим. Detox Kit Heel може бути застосований як ад'ювантна терапія на будь-якому етапі лікування акне в осіб із легким, помірним і тяжким перебігом захворювання завдяки хорошій переносимості, сумісності з іншими препаратами, посиленню дії останніх. Застосування Detox Kit Heel дуже просте та зручне, оскільки пероральні ГЗ можна приймати разом, змішавши по 10 крапель Лімфоміозоту та Нукс воміка-Гоммакорду в невеликій кількості води та випиваючи розчин щодня в 3 прийоми (незалежно від споживання їжі). Топічний гель Траумель С наносять тонким шаром на уражені ділянки шкіри 1-2 р/добу, тоді як ампули Траумель С використовують для мезотерапії, акупунктури. Тривалість мінімального курсу Detox Kit Heel у лікуванні акне становить 6-8 тиж, який може бути подовжений залежно від клінічної ситуації (Інструкція, 2023).

Висновки

Гомеопатія – важливий напрям сучасної медицини, який може бути застосований у схемах лікування акне. Незвичайний та остаточно невивчений механізм дії ГЗ потребує подальших досліджень та серйозного осмислення. Незважаючи на відносно невивченість, клінічні дослідження підтверджують ефективність ГЗ у лікуванні акне. Комбінований набір Detox Kit Heel надає можливість впливати на відомі таргетні патогенетичні ланки виникнення акне, швидко пригнітити запальний процес у дермі, нівелювати загострення, досягти стійкої ремісії та попередити виникнення таких проявів як гіперпігментація, рубці. Подальші експериментальні та клінічні дослідження зможуть розкрити особливості механізму дії та представити ґрунтовніші докази ефективності ГЗ.

Література

- Bungau A.F., Radu A.F., Bungau S.G., Vesa C.M., Tit D.M., Endres L.M. Oxidative stress and metabolic syndrome in acne vulgaris: Pathogenetic connections and potential role of dietary supplements and phytochemicals. *Biomed Pharmacother.* 2023 Aug; 164: 115003. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115003.
- Homeo Theeram, S (2020). *A Clinical study on the Efficacy of Homeopathic Medicine in Acne Vulgaris of Adolescents.* Masters thesis, Sarada Krishna Homoeopathic Medical College, Kulasekharam.
- https://www.askdrmakkar.com/gallery/acne_homeopathic_Treatment_india_punjab.jpg
- <https://www.healthplexus.net/content/pathogenesis-acne-vulgaris>.
- Itamura R. Effect of homeopathic treatment of 60 Japanese patients with chronic skin disease. *Complement Ther Med.* 2007 Jun; 15 (2): 115-20. doi: 10.1016/j.ctim.2006.04.005.
- Mahesh S., Kozymenko T., Kolomiets N., Vithoulkas G. Antimonium crudum in pediatric skin conditions: A classical homeopathic case series. *Clin Case Rep.* 2020 Dec 16; 9 (2): 818-824. doi: 10.1002/ccr3.3674.
- Nwabudike L. Individualised Homeopathic Treatment of Acne – An Analysis of 83 Patients/ *Homeopathy* 2021; 110 (04): 271-276 DOI: 10.1055/s-0041-1728666.
- Nwabudike Lawrence C. / Case Reports of Acne and Homeopathy / *Complement Med Res* (2018) 25 (1): 52-55. <https://doi.org/10.1159/000486309>.
- Rocha M.A., Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018 Feb 1; 11: 59-69. doi: 10.2147/CCID.S137794.
- Schwager S., Detmar M. Inflammation and Lymphatic Function. *Front Immunol.* 2019 Feb 26; 10: 308. doi: 10.3389/fimmu.2019.00308.
- Swami Shraddhamayananda. Significant improvements of acne after treatment with homeopathic medicines. *Clin Med Invest.* 2016 doi: 10.15761/CMI.1000117/DOI: 10.15761/CMI.1000117.
- Xu J., Mavranezouli I., Kuznetsov L., Stephen Murphy M., Healy E.; Guideline Committee. Management of acne vulgaris: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2021 Sep 20; 374: n1800. doi: 10.1136/bmj.n1800.
- Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., Alikhan A., Baldwin H.E., Berson D.S., Bowe W.P., Graber E.M., Harper J.C., Kang S., Keri J.E., Leyden J.J., Reynolds R.V., Silverberg N.B., Stein Gold L.F., Tollefson M.M., Weiss J.S., Dolan N.C., Sagan A.A., Stern M., Boyer K.M., Bhushan R. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016 May; 74 (5): 945-73.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
- Коляденко В.Г., Головаченко Д.Я., Попова Л.И. Терапія акне с применением гомеопатических средств. *Альманах клинической медицины.* 2014; 34: 91-95.
- Лімфоміозот. Інструкція. <https://compendium.com.ua/info/168912/limfomiozot-n/>.
- Корчова Т.А. Угревую болезнь можно и нужно лечить? <https://ugri.ru/nashi-stati/ugrevuyu-bolezn-mozhno-i-nuzhno-lechit/>.
- Корчова Т. Лікування акне: комплексний підхід. 2016. <https://prohbub.com.ua/cosmetology/likuvannya-akne-kompleksniy-pidhid>.
- <https://www.heel.com/research>.
- González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract.* 2013; 67 (10): 979-989. doi:10.1111/ijcp.12219.

Огляд щорічної літньої дерматологічної конференції Товариства асистентів лікарів-дерматологів (SDPA-2023)



Із 23 по 25 червня в Бостоні (штат Массачусетс, США) відбувалася щорічна літня дерматологічна конференція Товариства асистентів лікарів-дерматологів (Society Of Dermatology Physician Assistants, SDPA), під час проведення якої, на думку організаторів, учасники мали змогу «необмежено навчатися, спілкуватися та розвивати професійні стосунки з національно визнаним експертним факультетом дерматології».



У рамках першого дня конференції свою доповідь «Запальні дерматози: огляд на основі випадків» представили Марк Лебовль і Даррелл Пірел із медичного центру Маунт-Сінай. Вони розпочали свою промову з тези стосовно того, що лікарі завжди думають про рак шкіри як про онкологічну проблему. Але існує головний запальний компонент раку шкіри як у лікуванні, так і в еволюції патології. Нові методи лікування меланом здебільшого спричиняють запальні реакції та навіть деякі побічні ефекти, які ми спостерігаємо; грануломатозне захворювання, плоский лишай, вітиліго – все це пов'язано із запальною відповіддю і надмірною корекцією при лікуванні.

Розповідаючи загалом про актуальні методи лікування в дерматології, М. Лебовль виокремив нові ефективні препарати. По-перше, він відзначив рофлуміласт крем, який є інгібітором ферменту PDE-4 і успішно використовується для лікування псоріазу. Другий препарат – тапінароф крем – агоніст арильних вулводневих рецепторів місцевої дії, що є ефективним за псоріазу й атопічного дерматиту. Ці два нестероїдні препарати, за словами М. Леволя, дійсно дозволили спеціалістам лікувати пацієнтів, навіть тих, котрі є чутливими до стероїдів. Третій актуальний препарат

– руксолігініб крем. Це перша місцева терапія, схвалена для лікування вітиліго; вона є досить ефективною, незважаючи на нешвидкі результати. Доповідач зазначив, що деколи лікування може потребувати ≥ 1 рік, але завдяки цьому препарату в пацієнтів є можливість того, що «вітиліго залишиться лише поганим спогадом».

Розповідаючи про пероральні препарати, М. Лебовль зупинився на деукравацитинібі, схваленому для лікування псоріазу. Це новий безпечний та високоефективний препарат для перорального прийому. У сфері ін'єкційних методів лікування, за його словами, лікарі-практики незабаром матимуть нові підходи в лікуванні атопічного дерматиту. Вже відомо про результати нового дослідження III фази, присвяченого вивченню атопічного дерматиту за допомогою антитіл до IL-13; вони виявилися дуже цікавими. Отже, це хвилюючий час у дерматології; тепер лікарі зможуть допомагати тим пацієнтам, яким було дуже складно надавати допомогу протягом багатьох років, а також лікувати деякі захворювання трохи краще чи безпечніше.

Цього дня учасники мали змогу прослухати доповіді щодо порушення пігментації, обрання біологічних препаратів із метою лікування псоріазу, засобів для лікування акне та розацеа тощо. Так, відомо, що постзапальна

гіперпігментація під час вугрового висипу є дуже поширеним станом; вона часто турбує хворих. Саме цьому був присвячений виступ доктора Ніколь Гунасекери. Вона розглянула декілька пігментних розладів, у т. ч. гіперпігментацію, вітиліго, мелазму тощо. Вона зауважила таке: за постзапальної гіперпігментації дуже важливо спочатку враховувати, що стан шкіри все ще активний, тому план лікування має передбачати підтримку активного стану.

Доповідь, присвячену мінімальним і неінвазивним методам видалення та лікування раку шкіри, представила доктор Оріг Марковіц. Вона розповіла про переваги використання неінвазивних лазерів для видалення раку шкіри, окремо зупинившись на тому, що з огляду на способи менш інвазивного лікування раку шкіри лікар сподівається, що це спонукає пацієнта пройти обстеження, адже за раннього виявлення проблеми існує набагато більше можливостей упоратися з нею менш інвазивно. Розмірковуючи про те, як часто можна обирати неінвазивні методи замість звичайних, О. Марковіц зауважила, що все залежить від типу раку, а також від стадії та локалізації. Але з більшістю базальних клітин з урахуванням пероральної терапії, місцевого лазерного лікування та неінвазивної візуалізації для моніторингу цих уражень лікарі досягають успіху щодо пошуку



неінвазивних варіантів. Доповідачка підкреслила, що важливо пам'ятати таке: сьогодні в лікарів є багато інновацій у сфері раку шкіри, що дозволяє багатьом пацієнтам після встановлення діагнозу проходити нескладне лікування і повертатися додому навіть без пов'язки.

Другий день сесій розпочався з виступу президента Американської академії дерматології Терренса Кроніна про командну допомогу пацієнтам. Протягом дня проходили сесії, пов'язані із захворюваннями нігтів, зв'язком вагітності з різними дерматозами, алопецією та випадінням волосся, хірургічними навичками тощо.

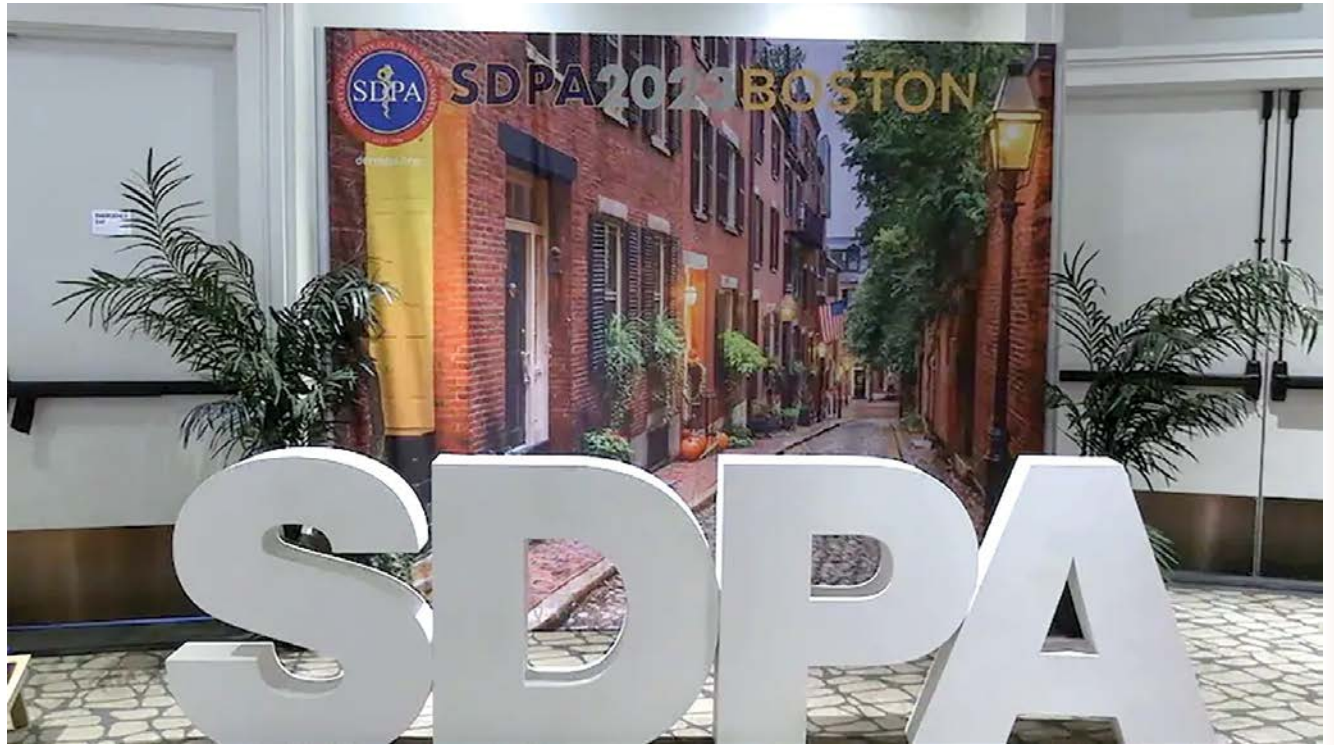
Клініцисти Саманта Паломарес і Аарон Фарберг розповіли про клінічний випадок лікування жінки з переддіабетичним станом, невиразковим ліпоїдним некробіозом. Вони розпочали з узагальнення стану, який зазвичай проявляється на нижніх кінцівках. Учені зазначили, що лікувати ліпоїдний некробіоз складно, оскільки немає стандартних підходів. Хоча цукровий діабет часто асоціюється із цим станом, патофізіологія захворювання є невідомою. В попередніх дослідженнях, пов'язаних із гранулематозним розладом, дослідники виявили, що розлад має декілька потенційних підказок, які свідчать про його патогенез, отже, й лікування; це знання щодо посилення регуляції макрофагів, вироблення цитокінів, а саме IL-23 і TNF α , а також низьких рівнів сигналізації JAK-STAT. Для лікування пацієнтки місцево призначали тапінароф крем 1%; через 1 міс стан хворої покращився. Згодом було зафіксовано терапевтичну користь цього засобу для 4 інших хворих, а це стало приводом стверджувати те, що препарат може виявитися ефективним у лікуванні пацієнтів із невиразковим ліпоїдним некробіозом.

Доповідь, присвячену алопеції, представив доктор Араш Мостагімі. Він зазначив, що ми живемо в «золотий вік» щодо алопеції. У нас є старі препарати, як-от міноксидил, які ми звикаємо використовувати все частіше, особливо в пероральній формі, а також ми маємо багато нових, як-от пероральні інгібітори JAK для гніздової алопеції, що надають нам нові можливості. Отже, впровадження інгібіторів JAK для лікування гніздової алопеції кардинально змінює ситуацію. Баріцитиніб схвалено 1 рік тому, а ритлцитиніб – зовсім нещодавно. Обидва препарати схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) для лікування гніздової алопеції, вони значно ефективніші для пацієнтів із захворюванням від середнього до важкого ступеня (>50% втрати волосся). Лікарі можуть додати ці препарати до свого терапевтичного арсеналу.

Третього дня президент SDPA Лорен Міллер розпочала зустріч із членами SDPA, щоб поділитися оновленнями організації та запланованими заходами на решту року. День був наповнений сесіями щодо гнійного гідраденіту, пухирів, екзема тощо.

У сесії про гнійний гідраденіт слово мала професор Джослін Кірб, котра відзначила, що ця патологія є набагато складнішим станом імунної системи, ніж, скажімо, інші хронічні запальні захворювання шкіри, якщо згадати про екзему чи псоріаз. Отже, є більше компонентів імунної системи, які сприяють проблемі, котру ми бачимо на шкірі. Але це також надає набагато більше можливостей для втручання; існує набагато більше терапевтичних цілей, на які можна впливати. Д. Кірб підкреслила, що дуже важливо допомогти хворим зрозуміти, що гнійний гідраденіт – це не інфекція, адже цим словом часто користуються. Варто використовувати слово «запалення», а не «інфекція», адже це справді допомагає зрозуміти, що в основі лежить гіперактивність імунної системи, а лікування є комплексом засобів для усунення тригерів, які запускають гіперактивну імунну систему чи допомагають вирівняти її активність.

В останній день конференції відбулися сесії, пов'язані з оновленнями в лікуванні atopічного дерматиту та випадків у дитячій дерматології. Конференція завершилася сесією «Що ми зобов'язані собі та нашим пацієнтам?». Її модератор Араш Мостагімі зауважив, що говорити про дерматологію майбутнього – це велика тема. З'являються нові типи ліків, розвивається штучний інтелект, що є одним зі способів змінити щоденну практику, допомогти в діагностиці та прогнозах.



Стендові доповіді

У секції стендових доповідей була представлена робота дослідників Університету Південної Каліфорнії. У своєму аналітичному аналізі вчені намагалися оцінити якість життя пацієнтів із помірним і тяжким бляшковим псоріазом, а також вплив захворювання й лікування бродалумабом на їхнє психічне здоров'я. Для цього проаналізовано дані, попередньо отримані в незавершеному дослідженні AMAGINE-1, яке було присвячено вивченню ефективності та безпечності лікування псоріазу. Виявилось, що лікування бродалумабом асоціювалося з покращенням якості життя та зниженням середніх показників тривоги в пацієнтів із псоріазом незалежно від попереднього лікування. Підкреслюючи важливість власних висновків, учені зауважили, що хворі з псоріазом можуть відчувати серйозне психосоціальне навантаження, здатне негативно вплинути на якість життя, тому ефективне лікування, котре одночасно позитивно впливає на стан психічного здоров'я, має розглядатися як пріоритетне.

Ще одна доповідь була присвячена зростанню поширеності резистентності до протигрибкових засобів, що становить загрозу для лікування оніхомікозу. Учені переглянули опубліковані дані щодо протигрибкової резистентності грибків роду *Trichophyton*, відповідальних за більшість випадків оніхомікозу нігтів на ногах, а також дослідили методи протидії протигрибковій резистентності та роль місцевих протигрибкових засобів у боротьбі з резистентністю. Отже, дослідники виявили резистентність грибків роду *Trichophyton* до двох найпоширеніших пероральних протигрибкових засобів для лікування оніхомікозу – ітраконазолу та тербінафіну. Фармакорезистентність виявляється в усьому світі; її поширеність постійно збільшується. У своїй доповіді вчені навели дані багатооб'єктивного дослідження *in vitro*, під час проведення якого стало відомо, що місцеві протигрибкові засоби, як-от циклопірокс, ефінаконазол, таваборол, мають низький потенціал для розвитку протигрибкової стійкості. Крім того, ці методи лікування (як окремо, так і в поєднанні з пероральними протигрибковими препаратами) є ефективними для видів *Trichophyton*.

На конференції про свою роботу проінформували дослідники з Німеччини під керівництвом доктора М. Maurer. Вони отримали докази того, що 24-тижневий прийом препарату дупілумаб значно покращує якість життя хворих із хронічною спонтанною кропив'янкою. Вчені проаналізували вплив препарату на загальний тягар захворювання, посилюючись на зв'язок між кропив'янкою та її впливом на повсякденну діяльність, емоційний добробут, успішність у школі чи на роботі, а також загальну якість життя. Вони підкреслили, що розлади, як-от свербіж, сприяють зниженню якості життя та посиленню впливу на повсякденне життя.

Дерматологічний препарат аброцитиніб не впливає на імунну відповідь на бустерну дозу вакцини проти правця, дифтерії та кашлюку в популяції пацієнтів-підлітків з atopічним дерматитом. Про це відкриття було повідомлено на стендовій доповіді вчених з Університету Шеффілда. Під час роботи дослідники намагалися

Щорічна літня дерматологічна конференція Товариства асистентів лікарів-дерматологів дозволила учасникам дізнатися про нові методи діагностики та лікування як розповсюджених дерматологічних захворювань, так і малопоширених. Слухачі мали змогу поспілкуватися з колегами, удосконалити практичні навички, а також підвищити власний професійний рівень.

Підготувала **Юлія Котикович**



визначити, чи чинив аброцитиніб вплив на імуногенність стандартної вакцини в підлітків, особливо серед тих, хто має випадки atopічного дерматиту середнього та важкого ступенів. Після аналізу отриманих результатів учені дійшли висновку про відсутність суттєвих відмінностей в імунних відповідях на вакцинацію в підлітків, які отримували аброцитиніб, порівняно із плацебо.

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

У формі розчину та мазі

ВІРУСИ



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

БАКТЕРІЇ



ГРИБКИ



Бетадин®

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

30 мл

Бетадин®
Betadine®

Повідон-йод
мазь **10%**
20 г

Бетадин® мазь **10%**

Повідон-йод
мазь **10%**

EGIS

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бетадин. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. Основні фізико-хімічні властивості: розчин темно-коричневого кольору із запахом йоду. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Зберігається при кімнатній температурі. Показання. Дезінфекція рук та антисептична обробка слизових оболонок. Антисептична обробка ран та опіків. Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бетадин. Лікарська форма. Мазь. Показання. Профілактика інфекцій при дрібних порізах та саднах, невеликих опіках і незначних хірургічних процедурах. Лікування грибкових та бактеріальних інфекцій шкіри, а також інфекцій пролежнів і трофічних виразок. Протипоказання: підвищена чутливість до йоду, або підозра на неї, вузловий колоїдний зоб, ендемічний зоб, тиреоїдит Хашимото, ниркова недостатність та інші. Побічні реакції: Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Р.П. № UA/6807/01/01 від 9.08.2017.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.



S.J. Monstrey, Бельгія

Вирішення проблем антисептики: фокус на повідон-йод

Топічні антимікробні препарати мають важливе значення в лікуванні ран, оскільки вони полегшують процес загоєння, запобігаючи і водночас лікуючи ранові інфекції [1]. Найдоцільнішим вважають використання антисептиків широкого спектра, котрим притаманна висока ефективність щодо бактеріальних спільнот, які здатні утворювати біоплівки та є резистентними до протимікробних препаратів [2]. Крім того, патогенні мікроорганізми *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, штами *Enterobacter*, які є основними патогенами, що спричиняють внутрішньолікарняні інфекції в усьому світі, та об'єднують під акронімом ESKAPE, також стають мультирезистентними [3].

Коректне використання антисептиків може бути непротим питанням. У цій статті наводимо огляд ключових викликів антисептики: антимікробна ефективність, стійкість до антисептиків, перехресна резистентність до антибіотиків та антисептиків, загоєння ран, цитотоксичність і переносимість з акцентом на повідон-йод порівняно з іншими широко використовуваними антисептиками, як-от хлорексидин глюконат, полігексанід, октенідин.

Антимікробна ефективність антисептиків Антимікробний спектр

Порівняно з іншими активно використовуваними антисептиками (полігексанід, хлорексидин глюконат, октенідин) повідон-йод має ширший спектр антимікробної активності, спрямований на більшу кількість грамнегативних бактерій, грибків; йому також притаманний подібний і широкий спектр активності щодо грампозитивних бактерій. Незважаючи на активне клінічне застосування повідон-йоду протягом уже декількох десятиліть та ретельне тестування ізолятів, і досі не було жодних повідомлень про резистентність або підвищену толерантність бактерій до цього антисептика [4, 5]. Множинний механізм дії, можливо, також лежить в основі ефективності повідон-йоду проти широкого спектра вірусів, особливо здатність взаємодіяти з кількома вірусними білками, як-от гемаглютинин, нейрамінідаза, сіалідаза [6], тоді як інші антисептики (хлорексидин, полігексанід) насамперед руйнують вірусну оболонку, маючи обмежену ефективність проти безоболонкових вірусів [7].

Вплив органічних речовин на ефективність антисептиків

Ефективність антисептиків може знижуватися за наявності органічних речовин, наприклад крові, яка зазвичай міститься в ранах. Дослідження К. Schedler і співавт. довело, що в умовах наявності органічних речовин, у т. ч. крові, повідон-йод має найкоротший час, необхідний для знищення *S. aureus*, *E. faecium* і *P. aeruginosa* порівняно із хлорексидин глюконатом, полігексанідом, октенідином [8].

Ефективність проти біоплівок

Нещодавно опублікований систематичний огляд і метааналіз продемонстрував, що поширеність біоплівок у хронічних ранах становить 78,2%; отримані дані свідчать про наявність біоплівок у більшості хронічних ран [7]. Рани, інфільтровані біоплівкою, або «критично колонізовані» рани дуже складно лікувати, оскільки мікроорганізми біоплівки є надзвичайно стійкими щодо впливу захисних сил організму й антимікробної терапії [6]. Отже, існує життєво важлива потреба в антисептиках, здатних протистояти біоплівкам за лікування як гострих, так і хронічних ран. Проведено декілька досліджень, під час яких аналізувалася ефективність загальноживаних антисептиків, зокрема повідон-йоду, полігексаніду, хлорексидин глюконату, октенідину, проти біоплівок. Низькі дози повідон-йоду (0,25% w/w) знищували стійкі біоплівки мультирезистентних *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *C. albicans in vitro* [9]. Після розведення повідон-йод виявився ефективнішим у знищенні біоплівок *P. aeruginosa* та багатовишарованих біоплівок метицилін-резистентних *S. aureus* (MRSA) і *C. albicans* порівняно з іншими топічними антимікробними препаратами [5]. Крім того, повідон-йод повністю знищував біоплівки, утворені як *S. aureus*, так і *P. aeruginosa*, протягом 15 хв після нанесення, тоді як хлорексидин сприяв повній ерадикації лише біоплівок *S. aureus*.

Стійкість до антисептиків

Резистентність – одна з основних проблем під час обрання антисептиків. Йод, що міститься в комплексі повідон-йод, має декілька способів дії, тому й досі не повідомлялося про резистентність / перехресну резистентність до антибіотиків. На відміну від повідон-йоду хлорексидин впливає лише

на одну специфічну бактеріальну мішень: клітинну стінку бактерій [4]. Отже, адаптація до цієї мішені може зумовити виникнення резистентності до хлорексидину, як це продемонстровано завдяки підвищенню регуляції суперсемеїства основних генів ефлюксоного насоса та Qac (четвертинних амонієвих сполук) ефлюксоних білків у *K. pneumoniae* та *Staphylococci* відповідно. Нещодавно представлено повідомлення про поодинокі випадки антимікробної резистентності до таких антисептиків, як полігексанід, октенідин [10, 11].

Розвиток перехресної резистентності до антибіотиків останньої лінії

Перехресну резистентність можна визначити як стійкість до певного антисептика, що зумовлює супутню резистентність до антибіотиків. Тривале використання антисептиків, як-от полігексанід, хлорексидин глюконат, октенідин, спричинило виникнення перехресної резистентності. Досліджували серійний вплив субінгібувальних концентрацій хлорексидину на відібрані ванкоміцин-резистентні штами *Enterococcus* зі зниженою чутливістю до хлорексидину й ізоляти зі зниженою чутливістю до даптоміцину. Поряд із виникненням резистентності, яку спостерігали під час застосування хлорексидину, тривалий вплив низьких концентрацій полігексаніду *in vitro* щодо MRSA зі зниженою чутливістю до полігексаніду та супутньою резистентністю до даптоміцину загалом характеризувався активністю проти більшості грампозитивних патогенів, включаючи ванкоміцин-резистентні ентерококи та MRSA [12]. Вплив зростаючих концентрацій октенідину на *P. aeruginosa* протягом декількох днів зумовлює підвищення толерантності штамів даного збудника до октенідину та хлорексидину глюконату.

Загоєння ран і шкірна переносимість Загоєння ран

Доклінічні дослідження довели, що повідон-йод прискорює загоєння ран через посилення експресії трансформувального фактора росту- β , неоваскуляризації та реепітелізації. Також виявлено, що повідон-йод має кровоспинну (в'язучий засіб, який зупиняє кровотечу) та протизапальну дію в апікальній хірургії [13], а також зменшує вироблення активних форм кисню поліморфноядерними нейтрофілами в організмі людини [14]. Порівняно з контролем повідон-йод значно збільшує швидкість загоєння хронічних виразок на ногах без видимої цитотоксичності щодо дендроцитів, при цьому щільність мікросудин і дендроцитів була вищою в ранах, котрі обробляли повідон-йодом, ніж у тих, які лікували за допомогою сульфадіазину срібла чи хлорексидину.

Цитотоксичність

Згідно з результатами тестів на цитотоксичність повідон-йод добре переносився в культурі клітин мишачих фібробластів порівняно із хлорексидином, полігексанідом, октенідином. Повідон-йод сприяв відновленню мишачих фібробластів, чого не спостерігали під час лікування хлорексидином, полігексанідом або октенідином [9]. Фібробласти людини не втрачали повної життєздатності при обробці мінімальною бактерицидною концентрацією (МБК) повідон-йоду, тоді як використання МБК полігексаніду, перекису водню, хлорексидину й октенідину супроводжувалося 100% цитотоксичністю [15]. У дослідженні van Meurs і співавт. [15] МБК визначали для найстійкішого бактеріального штаму, а потім наносили на криву цитотоксичності відповідного антисептика. МБК для різних протестованих антисептиків становили: повідон-йод – 1,32 г/л, октенідин – 0,033 г/л, хлорексидин – 0,78 г/л і перекис водню – ≈ 10 г/л (що перевищує його цитотоксичний рівень). За даними авторів, полігексанід виявився надзвичайно цитотоксичним у нерозведений концентрації (0,4 г/л), яка навряд чи була бактерицидною і нижче за розраховану МБК [15]. Додаткові дослідження *in vitro* довели цитотоксичний вплив повідон-йоду, полігексаніду та хлорексидину [16-19].



S.J. Monstrey

Переносимість

Ідеальний антисептик для лікування ран має сприяти їхньому загоєнню та характеризуватися хорошою топічною переносимістю [13]. Повідон-йод тривалий час вважався алергеном через плутанину між алергією та подразненням. Діагностика алергії за допомогою патч-тесту дозволила стверджувати, що поширеність алергічного контактного дерматиту, спричиненого повідон-йодом, становить лише 0,4% [20]. Повідон-йод, октенідин і полігексанід рідко спричиняють контактний дерматит, тоді як на тлі застосування хлорексидину фіксують його часте виникнення [20]. Крім контактного дерматиту, повідомлялося про кропив'янку й анафілактичні реакції за використання хлорексидину, анафілактичні реакції на тлі застосування полігексаніду, асептичний некроз тканин при терапії октенідином [20-23]. Протягом останніх років часто реєструється анафілаксія, спричинена хлорексидином. У настанові з анафілаксії Всесвітньої алергологічної організації (2020) хлорексидин внесено до переліку нових речовин, що зумовлюють анафілаксію [24].

ВИСНОВКИ

Вибір антисептика при лікуванні ран має вирішальне значення; необхідно враховувати декілька аспектів, як-от антимікробний спектр та ефективність у реальних умовах, стійкість до антисептиків і перехресна резистентність мікроорганізмів, вплив на загоєння ран, цитотоксичність, переносимість. Повідон-йод продемонстрував низку переваг порівняно з іншими загальноживаними антисептиками, включаючи хлорексидин, полігексанід, октенідин.

Повідон-йод характеризується широким спектром активності проти грамнегативних і грампозитивних бактерій, ESKAPE-патогенів, грибків і вірусів. Повідон-йод також є високоефективним в елімінації бактеріальних біоплівок, які складно видалити та котрі здатні впливати на швидкість загоєння ран. Протягом останніх десятиліть повідон-йод широко використовується для лікування ран, але досі немає жодних повідомлень про резистентність / перехресну резистентність до нього на відміну від інших антисептиків. Нещодавні дослідження показали, що повідон-йод чинить мінімальну алергенну дію, має низьку цитотоксичність та може прискорювати загоєння ран.

На основі зазначених властивостей повідон-йоду A. Alves і співавт. розробили практичний посібник для видалення біоплівок та лікування критично колонізованих ран із використанням повідон-йоду [25], де містяться вказівки щодо механічного промивання рани милом або обробки скрабом із повідон-йодом, дебридування, дезінфекції з використанням дермального розчину повідон-йоду на марлі, контролю за ростом біоплівки за допомогою гелю повідон-йоду з сітчастим перев'язувальним матеріалом чи без нього, просоченим повідон-йодом, із вторинними перев'язками.

Працівникам медичних закладів варто пам'ятати про проблеми, пов'язані з антисептиками, зокрема з резистентністю / перехресною резистентністю, щоб забезпечити ефективне лікування ран, не сприяючи виникненню шкідливих наслідків.

Monstrey S.J. Commentary: Addressing the Challenges in Antisepsis: Focus on Povidone Iodine. *J Dermatol & Skin Sci.* 2022; 4 (3): 14-16.

Адаптований переклад з англ. Тетяни Можиної

Флекцерин

diacerein 50 mg

— для лікування остеоартриту та остеоартрозу

- Діацереїн є найбільш правильним вибором при лікуванні пацієнтів із поєднанням коксартрозу з гонартрозом¹
- Рекомендований Європейською протиревматичною лігою¹



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

1. Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, А.С. Крилова, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Вибір структурно-модифікуючих і противовоспалительних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом, Український ревматологічний журнал, №2 (52), 2013.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Флекцерин

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Флекцерин: **Склад:** 1 капсула містить діацереїну 50 мг. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A X21. **Показання.** Ревматичні захворювання суглобів (остеоартрити, остеоартрози). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату або до антрахінону в анамнезі. **Спосіб застосування та дози.** Протягом перших 2-4 тижнів лікування Флекцерин призначають дорослим по 1 капсулі (50 мг) після прийому їжі на ніч. Починаючи з 2-4-го тижня лікування, дозу препарату збільшують до 100 мг на добу за 2 прийоми (по 1 капсулі вранці і ввечері після їди). Препарат застосовують протягом тривалого періоду (не менше 6 місяців). **Тривалість курсу лікування** встановлює лікар індивідуально. Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю. При нирковій недостатності може змінюватися фармакокінетика діацереїну. У цих випадках рекомендується знижувати дозу до 1 капсули на добу (кліренс креатиніну < 30 мг/мл). **Побічні реакції.** Можливі диспепсичні явища, діарея, біль у животі, які виникають протягом першого місяця лікування. Інші побічні ефекти включають підвищення рівня печінкових ферментів, інтенсивне забарвлення сечі в жовтий колір, алергічні шкірні реакції (кропив'янка, свербіж). **Передозування.** При випадковому або навмисному прийомі великих доз діацереїну може виникнути діарея. Специфічного антидоту не існує. Невідкладне лікування полягає у відновленні електролітного балансу. Застосування у період вагітності або годування груддю. Протипоказано. **Діти.** Ефективність і безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому діацереїн протипоказано застосовувати у цій віковій групі. Особливості застосування. З огляду на пізній початок дії (через 2-4 тижні) протягом першого місяця лікування Флекцерином його можна поєднувати з іншими нестероїдними протизапальними препаратами та анальгетиками. Під час терапії діацереїном слід періодично (1 раз на 2-3 місяці) робити розгорнутий аналіз крові, визначення ферментів печінки та аналіз сечі. Слід тимчасово припинити лікування у випадку терапії антибіотиками, оскільки останні можуть вплинути на кишкову флору та кінетику препарату. Лікування діацереїном може посилити симптоми ентероколіту у хворих, які приймають антибіотики та хіміотерапію, що впливають на кишкову флору. З обережністю призначати пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю. У ході досліджень не відбувалося фармакокінетичних змін діацереїну при помірному і тяжкому цирозі печінки. При застосуванні діацереїну з їжею зростає всмоктування препарату (на 24 %); з іншого боку, тривалий дефіцит їжі зменшує біодоступність діацереїну. Як частота виникнення побічних ефектів, так і прискорений транзит через кишечник прямо пропорційно залежать від кількості діацереїну, що всмоктався. Прийом препарату натщесерце або після дуже невеликої кількості їжі може призвести до розвитку побічної дії. Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати при спадковій непереносимості галактози, дефіциті лактази Лаппа або порушенні мальабсорбції глюкози-галактози. **Фармакодинаміка.** Флекцерин — це лікарський засіб для лікування остеоартрит та остеоартрозу, який має анальгетичні, антипіретичні та протизапальні властивості. Діацереїн класифікується як повільно діючий засіб, ефект якого з'являється протягом 2-4 тижнів лікування і досягає клінічної значущості після 4-6 тижнів. Він має оригінальний механізм дії, що відрізняється від механізму дії нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Діацереїн, як і його активний метаболіт реїн, інгібує синтез та активність інтерлейкіну-1 (IL-1), що відіграє провідну роль у патогенезі остеоартриту, і водночас підвищує продукування трансформуючого фактора росту- β (TGF- β), який ініціює проліферацію хондроцитів і стимулює продукування колагену II, протеогліканів і гіалурону. На відміну від нестероїдних протизапальних засобів діацереїн не інгібує синтез простагландинів і, отже, не має гастроудоденальних побічних ефектів. **Упаковка.** По 10 капсул у блистері; по 1 або 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/12618/01/01 з 16.08.2017

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я!

Діацереїн проти нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні остеоартриту колінного суглоба: метааналіз

Остеоартрит (ОА) колінного суглоба (ОАКС) – поширене захворювання опорно-рухового апарату, яке уражає мільйони людей у всьому світі та становить серйозну проблему для клініцистів і дослідників. Нові дані свідчать про те, що діацереїн може полегшити багатогранну симптоматику ОАКС. З огляду на це був проведений систематичний огляд і метааналіз для оцінки ефективності та безпеки діацереїну в пацієнтів з ОАКС.

ОАКС – захворювання з поступовою дегенерацією хряща, що зумовлює дегенерацію суглоба, біль, скутість й обмеження діапазону рухів у коліні. Зі старінням населення захворюваність на ОАКС щороку зростає, що стає однією з основних причин втрати рухливості в людей похилого віку. Збільшення тягаря ОА чинить значний вплив на системи охорони здоров'я та економіку, при цьому медичні витрати, пов'язані з хворобою, становлять 1-2,5% валового внутрішнього продукту в країнах Північної Америки з високим рівнем доходу. З огляду на відсутність ефективних методів лікування ОА поточна стратегія зосереджена на полегшенні болю та мінімізації функціональних обмежень. Незважаючи на те що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) зазвичай використовуються для лікування симптомів ОА, їхнє тривале застосування асоціюється з підвищеним ризиком ускладнення шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинних подій і рецидиву симптомів із боку суглобів після припинення їхнього застосування. Отже, існує нагальна потреба знайти безпечний та ефективний варіант лікування, який може полегшити симптоми ОАКС.

Діацереїн (похідний антрахінону, екстрагований з ревеню) використовується останніми роками як засіб для лікування різних проявів ОА. Деякі дослідження демонструють, що діацереїн має антикатаболічні властивості, діючи на синовіальні мембрани та хрящі.

В зазначеному випробуванні було проведено метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) діацереїну з метою оцінити ефективність і безпеку цього засобу в терапії ОАКС.

Дослідження проводилося на замовлення PRISMA, зареєстровано на PROSPERO (№ CRD42022365623).

Пошук матеріалів здійснювався у 8 базах даних, включаючи Embase, PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Wanfang Database (WanFang), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Science and Technology Periodical Database (VIP).

Література для розгляду мала відповідати таким критеріям:

1) пацієнти, залучені до випробування, мали відповідати діагностичним критеріям ОА: згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматології (American College of Rheumatology, ACR) або Китайської ортопедичної асоціації з діагностики та лікування ОА (Chinese Orthopedic Association-Guideline for diagnosis and treatment of osteoarthritis, COA);

2) РКД обмежені публікаціями китайською та англійською мовами;

3) експериментальна група отримувала діацереїн, контрольна група – НПЗП протягом щонайменше 12 тиж;

4) до результату було включено щонайменше одне з такого: WOMAC (Western Ontario and McMaster University), VAS (Visual Analogue Scale), загальну оцінку ефективності пацієнтами та дослідниками, а також побічні ефекти. Критерії виключення:

1) огляди та випробування, опубліковані лише у вигляді абстрактів (стислих резюме);

2) збережена публікація лише однієї статті;

3) тривалість медикаментозного втручання не була однаковою в експериментальній та контрольній групах;

4) повний текст або експериментальні дані були недоступними;

5) звіти про випадки, тези конференцій, протоколи досліджень та експериментів на тваринах.

У дослідження було включено 12 РКД із загальною кількістю 1732 учасники, які у 861 випадку отримували діацереїн як експериментальне лікування, а у 871 випадку – НПЗП як контрольне лікування. Тривалість лікування для обох груп становила не менше 12 тиж.

РЕЗУЛЬТАТИ МЕТААНАЛІЗУ

Оцінка WOMAC

У 8 дослідженнях для оцінки ефективності лікування використовували шкалу WOMAC, що дозволило об'єднати отримані результати. Об'єднаний аналіз результатів продемонстрував, що діацереїн і НПЗП мали однакову ефективність у покращенні оцінки WOMAC. Крім того, аналіз підгруп довів, що діацереїн мав схожу ефективність із цефексоксибом, диклофенаком натрію або піроксикамом щодо покращення оцінки WOMAC.

Три дослідження повідомили про оцінку WOMAC пацієнтів під час 4-тижневого спостереження після лікування. Об'єднані результати виявили значну статистичну різницю в балах WOMAC між експериментальною та контрольною групами, що свідчило про більшу ефективність діацереїну в поліпшенні показника WOMAC, ніж НПЗП через 4 тиж після припинення прийому препарату.

Оцінка ВАШ

У 8 дослідженнях динаміку симптомів ОАКС оцінювали за ВАШ (візуальною аналоговою шкалою). Оцінка ВАШ між експериментальною та контрольною групами не була статистично значущою, а це свідчить про те, що діацереїн і НПЗП мали зіставний ефект у покращенні оцінки ВАШ. Аналіз підгруп виявив, що діацереїн був ефективнішим у покращенні показників ВАШ порівняно з мелоксикамом, але він не перевершував цефексоксибу, диклофенаку натрію або піроксикаму.

Два дослідження повідомляли про показники ВАШ у пацієнтів через 4 тиж після закінчення лікування. Оцінка ВАШ між експериментальною та контрольною групами була статистично значущою, що свідчило про вищу ефективність діацереїну в поліпшенні показника ВАШ, ніж НПЗП через 4 тиж після припинення прийому препарату.

Глобальна оцінка ефективності пацієнтами та дослідниками

Загальна ефективність лікування оцінювалася як пацієнтом, так і дослідником за допомогою 4-бальної оціночної шкали (на запитання «Наскільки успішним, на вашу думку, було лікування на даний момент?») варіанти відповіді варіювали від «неефективно» до «дещо ефективно», «повністю ефективно» і «дуже ефективно». Зведені результати показали, що діацереїн був кращим за НПЗП із погляду оцінки загальної ефективності пацієнтів і дослідників.

Безпека

Побічні ефекти були зареєстровані в 11 дослідженнях, причому найбільше постраждав ШКТ, що проявлялося такими симптомами, як діарея, нудота та болі в животі. Об'єднані результати продемонстрували, що безпека діацереїну та НПЗП була зіставною.

ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ

З огляду на результати вищезазначеного метааналізу діацереїн продемонстрував хорошу ефективність у покращенні оцінки WOMAC і ВАШ, що виявилось зіставним із НПЗП. Хоча не спостерігалось суттєвих відмінностей між діацереїном і НПЗП за оцінками WOMAC і ВАШ протягом періоду лікування, пацієнти та дослідники вважали діацереїн значно кращим за НПЗП із погляду загальної ефективності. Крім того, діацереїн перевершив НПЗП у покращенні оцінок WOMAC і ВАШ при спостереженні після завершення лікування, що свідчить про те, що він має вираженіший відтермінований ефект.

ОАКС насамперед характеризується дегенерацією хряща, причому прозапальні цитокіни є ключовим фактором прогресування захворювання. Виявлено, що підвищені рівні прозапальних факторів у суглобах сприяють руйнуванню хряща. Інтерлейкін-1 (IL-1) був виявлений у деяких суглобових тканинах пацієнтів з ОАКС; також продемонстровано, що він прискорює катаболізм хондроцитів, сприяючи деградацію хряща. IL-1 також індукує запалення

в синовіальних клітинах. Kobayashi та співавт. показали, що вплив на рецептор IL-1 інгібіторами IL-1 зменшує деградацію хрящового матриксу, сприяючи в такий спосіб відновленню хряща. Крім того, Attur і співавт. показали, що пацієнти з ОА та гіперекспресією IL-1 мали більшу кількість уражених суглобів, вищі оцінки болю та підвищений ризик прогресування захворювання. Отже, IL-1 тісно пов'язаний з болем і прогресуванням захворювання в пацієнтів з ОАКС.

Діацереїн є похідним антрахінону; його основний механізм дії полягає в інгібуванні системи IL-1 і пов'язаних з нею сигнальних шляхів. Дослідження Moldovan і співавт. показали, що діацереїн може пригнічувати активацію IL-1. Він також має протизапальні властивості, зменшуючи кількість рецепторів IL-1 у хондроцитах і збільшуючи продукцію антагоніста рецептора IL-1, що зрештою зумовлює зниження рівня IL-1 у синовіальній рідині пацієнтів з ОАКС. Діацереїн інгібує шлях MAPK (Mitogen-activated protein kinase), активований IL-1, і зв'язування факторів транскрипції NF-κappa B, AP-1. Ці фактори є вирішальними в експресії кількох прозапальних генів у хондроцитах. За результатами численних досліджень також підтверджено захисну дію діацереїну на хрящі. Voileau та співавт. продемонстрували, що діацереїн ефективно запобігає деградації хряща шляхом зниження активності MMP-13 й утворення остеокластів. Саме тому діацереїн є перспективним терапевтичним засобом при ОАКС.

Метааналіз показав, що частота побічних дій у разі застосування діацереїну була зіставною з такою НПЗП, що свідчить про сприятливий профіль безпеки. Також зазначалося, що серед побічних ефектів частота симптомів із боку верхніх відділів ШКТ за використання НПЗП є значно вищою, ніж при застосуванні діацереїну. Наприклад, Loutheno та співавт. повідомили, що один пацієнт, який отримував НПЗП, був госпіталізований через шлунково-кишкову кровотечу під час лікування, тоді як у хворих, котрі отримували діацереїн, не повідомлялося про серйозні побічні ефекти. НПЗП чинять знеболювальну, протизапальну та жарознижувальну дію шляхом пригнічення синтезу простагландинів, що може спричинити різні побічні ефекти, як-от шлунково-кишкові ускладнення (перфорація, виразка, кровотеча) та підвищений ризик серцево-судинних подій. Проте діацереїн має обмежений вплив на синтез простагландинів і слизову оболонку верхнього відділу ШКТ. Діарея – основний побічний ефект, пов'язаний із застосуванням діацереїну; зазвичай є легкою та тимчасовою. Це може бути помітною перевагою над НПЗП і підтримує діацереїн як дієву альтернативу лікування ОА, особливо в пацієнтів літнього віку та в тих, хто має підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі, серцево-судинних захворювань.

Результати цього дослідження свідчать про те, що діацереїн можна розглядати як ефективний засіб для лікування пацієнтів, які страждають на ОАКС. Особливо потенційна така альтернативна стратегія терапії для пацієнтів, яким протипоказані НПЗП.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні діацереїн представлений під назвою Флекцерин (АТ «Київський вітамінний завод»). Цей препарат доступний у вигляді капсул для перорального прийому.

Флекцерин, як і всі інші лікарські засоби, потрібно приймати за схемою, регламентованою в інструкції для медичного призначення, тобто протягом перших 2-4 тиж лікування дорослим по 1 капсулі (50 мг) після прийому їжі на ніч. Із 2-4-го тиж лікування дозу лікарського засобу слід підвищувати до 100 мг/добу за 2 прийоми (по 1 капсулі вранці та ввечері після вживання їжі). Лікарський засіб слід застосовувати протягом тривалого періоду (не менше 6 міс).

Тривалість застосування препарату залежить від показань та ефективності лікування.

За матеріалами: Zeng F, Wang K, Duan H, et al. Diacerein versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 18, 308 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03786-6>.

Підготувала **Олена Костюк**



О.А. Галушко

Синдром Лаєлла: клінічні ознаки, діагностика, лікування

18-19 травня відбулася наукова конференція «Роль первинної медичної допомоги в системі охорони здоров'я України», присвячена Всесвітньому дню сімейного лікаря. Чимало уваги було приділено питанням надання невідкладної допомоги у випадку критичних станів. Про особливості надання допомоги пацієнтам із синдромом Лаєлла (СЛ) розповів професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Олександр Анатолійович Галушко.

СЛ (Lyell's syndrome, токсичний епідермальний некроліз) – це тяжке імуноалергічне захворювання, що загрожує життю хворого, котре вперше описав у 1956 році шотландський дерматолог Алан Лаєлл. СЛ характеризується інтенсивним епідермальним відшаруванням і некрозом епідермісу з утворенням великих пухирів та ерозій на шкірі, слизових оболонках. Смертність є дуже високою, досягаючи 70%. Ризик летальності підвищується зі збільшенням віку пацієнта.

Клінічні ознаки СЛ

Клінічні ознаки СЛ нагадують опік шкіри II-III ступеня, тому іноді це захворювання називають опіковим шкірним синдромом; спостерігається в 0,3% від усіх випадків алергічних реакцій. Існує ще одне захворювання, яке за клінічним перебігом дуже нагадує СЛ, – синдром Стівенса – Джонсона (ССД), що також проявляється відшаруванням епідермісу та слизових оболонок. Сьогодні вважають, що СЛ і ССД є різними за тяжкістю проявами єдиного патологічного процесу.

Сучасна класифікація цих захворювань пов'язана із площею ураження шкіри. Якщо площа відшарування шкіри становить <10%, захворювання слід трактувати як ССД, від 10 до 30% – поєднаний СЛ і ССД, >30% – СЛ.

Епідеміологія СЛ і ССД

СЛ і ССД зустрічаються в будь-якому віці, переважає в людей віком 20-40 років, дуже рідко – в дітей перших трьох років життя. Загальна їхня частота коливається від 0,4 до 6 випадків на 1 млн населення на рік. Дані щодо співвідношення чоловіків і жінок серед хворих є дещо суперечливими, але більшість дослідників спостерігають переважання патології в осіб чоловічої статі. Взимку та напровесні реєструють сезонне підвищення показників захворюваності.

Етіологія СЛ

Причина розвитку СЛ – алергічна реакція на будь-які чинники. Частіше зустрічається алергічна реакція на інфекційний агент. Ця форма захворювання має найтяжчий перебіг і частіше спостерігається в дітей.

Медикаментозна алергія. Алергічна реакція переважно виникає після застосування антибіотиків, сульфаніламідів, аспірину й інших нестероїдних протизапальних препаратів, барбітуратів, вітамінів і біологічно активних добавок, протитуберкульозних та рентгеноконтрастних препаратів. Часто СЛ з'являється після прийому декількох препаратів або на тлі поліпрагмазії.

Також може спостерігатися поєднання декількох факторів, здатних зумовити СЛ (комбінована причина СЛ). Прикладом такої ситуації є лікування інфекційного захворювання антибактеріальними засобами. Інколи причину захворювання встановити не вдається (ідіопатичний СЛ).

Найчастіше розвиток епідермального некролізу спричиняє прийом сульфаніламідів, алопуринолу, карбамазепіну, ламотриджину, фенобарбіталу; рідше – макролідів, цефалоспоринів, амінопеніцилінів.

З інфекційних чинників СЛ спричиняють здебільшого стафілококи та *Mycoplasma pneumoniae*. Рідше СЛ зумовлюють віруси (грипу, Епштейна – Барр, герпесу, кору, епідемічного паротиту, а також парвовірус тощо), інші бактерії (β-гемолітичний стафілокок групи А), збудники гонореї, туляремії, бруцельозу, сальмонельозу, мікобактерії туберкульозу, грибові інфекції (зокрема, гістоплазмоз, кокцидіомікоз, трихофітія).

Значну роль у розвитку СЛ має генетична схильність організму до алергічних реакцій

(≈10% людей мають генетичну схильність до сенсibiliзації). Зокрема, виявлено асоціацію СЛ з антигенами гістосумісності HLA-A2, A29, B12, Dq7. У багатьох хворих в анамнезі наявні бронхіальна астма, поліноз, алергічний контактний дерматит. У таких осіб препарат відіграє роль гаптену, що фіксується на шкірі та запускає алергічну реакцію. Алергічна реакція при цьому спрямовується не лише на лікарський препарат, а й на клітини шкіри хворого. Це нагадує процес відторгнення трансплантату, за який імунна система сприймає власну шкіру хворого.

Клінічні ознаки

СЛ розпочинається гостро, з підвищення температури тіла до 38-41 °С. Через декілька годин на шкірі обличчя, тулуба, кінцівок і слизових оболонках ротової порожнини, статевих органів з'являються висипи у вигляді набряклих та болючих плям (місцями еритем), що можуть частково зливатися. Через незначний проміжок часу (в середньому 12 год) на ділянках здорової шкіри розпочинається відшарування епідермісу, при цьому утворюються тонкостінні пухирі великих розмірів, які легко розриваються при терті чи іншому механічному ураженні, залишаючи червону (іноді мокнучу) поверхню дерми. Зростає імовірність розвитку вторинної септичної інфекції. Пацієнт відчуває сильний біль, слабкість, запаморочення; температура тіла залишається високою.

Після розриву пухирів утворюються великі ерозії, укріті по периферії обривками епідермісу й оточені набряклою і гіперемованою шкірою (рис. 1). З ерозій виділяється серозно-геморагічний ексудат, що спричиняє швидке зневоднення хворого. Клінічна картина нагадує опік шкіри II-III ступеня.



Рис. 1. Ерозії, укріті по периферії обривками епідермісу й оточені набряклою і гіперемованою шкірою

На слизовій оболонці ротової порожнини, губ, статевих органів з'являються множинні ерозії великих розмірів із вираженою болючістю та кровоточивістю (рис. 2). У ділянці губ утворюються геморагічні кірки та тріщини, що утруднюють прийом навіть рідкої їжі.

Часто при СЛ уражаються слизові оболонки гортані, трахеї, бронхів, сечового міхура, уретри, стравоходу та кишечника. Нерідко (особливо в дітей) СЛ може розпочинатися з кон'юнктивіту, тяжкість якого коливається від гіперемії кон'юнктиви до повного епідермального злущення поверхні ока (рис. 3).

Для запобігання віддаленим несприятливим наслідкам важливе значення має рання консультація офтальмолога.

За клінічним перебігом виокремлюють 3 форми СЛ:

➤ миттєву, за якої захворювання швидко закінчується летальним наслідком;



Рис. 2. Множинні ерозії великих розмірів із вираженою болючістю та кровоточивістю



Рис. 3. Клінічні ознаки СЛ, що проявляються кон'юнктивітом

➤ гостру, при якій відбувається приєднання вторинної інфекції та спостерігається висока ймовірність смерті;

➤ доброякісну, коли хвороба самостійно регресує протягом 6-10 діб.

У багатьох випадках спостерігається порушення функції печінки та нирок. За тяжкого перебігу СЛ хворі гинуть від зневоднення, ниркової недостатності, набряку легень та коми.

Діагностика

При лабораторному обстеженні хворих із СЛ у клінічному аналізі крові спостерігають лейкоцитоз, моноцитоз, прискорення ШОЕ, зниження рівня або відсутність у лейкоцитарній формулі еозинофілів (що може свідчити про приток еозинофілів до уражених патологічним процесом тканин).

У клінічному аналізі сечі спостерігаються протеїнурія та гематурія; в біохімічному аналізі крові виявляють підвищення рівня білірубину, креатиніну і сечовини, активності амінотрансфераз.

Лікування СЛ

Лікування СЛ схоже на лікування хворих з опіками та передбачає застосування дезінтоксикаційної терапії, а також корекцію гіповолемії, запобігання розвитку ускладнень. Для пацієнта рекомендується створити максимальну стерильність навколишнього середовища (т. зв. опіковий намет). Антибіотики слід використовувати винятково за потреби та з великою обережністю для запобігання посиленню алергізації організму. Поверхню ерозій рекомендують зрошувати аерозолями із кортикостероїдами, накрити

компресами з антисептичними засобами, змащувати маззю із кортикостероїдами.

Перед лікуванням слід ретельно зібрати анамнез для ідентифікації причини СЛ і припинення її подальшого впливу. Підтримувальна терапія має містити такі заходи, як корекція гіповолемії, оцінка / корекція харчування, знеболення, киснева терапія (за потреби), щоденний догляд за шкірою.

Корекцію гіповолемії варто проводити за правилами лікування гіповолемічного шоку. Рекомендують використовувати збалансовані розчини кристалолідів, а із 2-ї доби – розчини колоїдів. У разі планового щоденного введення хворий має отримувати 25-30 мл/кг/день рідини, ≈1 ммоль/кг/день калію, натрію і хлориду, ≈50-100 г/день глюкози.

Догляд за раного передбачає видалення рідини з пухирів, очищення антибактеріальним розчином, накладання пов'язки. Ділянки неушкодженої шкіри рекомендується вкривати товстим шаром пом'якшувального засобу, що містить кортикостероїд. На мокнучі ділянки накладають абсорбувальні подушечки. Поверхню очей слід регулярно очищати, кожні 2 год – закривати очі пом'якшувальними краплями.

Оптимальна терапевтична стратегія СЛ на сьогодні все ще залишається суперечливою. Втім, є низка повідомлень про переваги застосування системних кортикостероїдів, внутрішньовенного імуноглобуліну, циклоспоринолу, антагоністів TNFα (інфліксимаб, етанерцепт), плазмаферезу.

За допомогою проведення європейського багатоцентрового ретроспективного дослідження, а також нещодавнього метааналізу обсерваційних випробувань продемонстровано сприятливий вплив кортикостероїдів. Зокрема, короткочасне (<3 діб) застосування високих доз кортикостероїдів на ранніх стадіях СЛ знижувало смертність без збільшення ризику інфекції. Їхнє триваліше призначення погіршувало прогноз, а також підвищувало летальність.

Внутрішньовенні імуноглобуліни широко використовують у лікуванні пацієнтів із СЛ, але механізм їхнього впливу досі залишається невідомим. Дослідження та метааналізи демонструють суперечливі результати щодо їхньої ефективності, що не надає змоги дійти однозначних висновків стосовно доцільності їхнього застосування в пацієнтів із СЛ. Утім, за останніми даними, призначення імуноглобуліну у високих дозах (до 2 г/кг) чинило сприятливий вплив на зниження смертності від СЛ.

Лікування циклоспорином знижувало показники смерті від СЛ, однак кількість зареєстрованих пацієнтів була невеликою. Отримані дані підтверджують потенційну роль циклоспоринолу в лікуванні СЛ, але для підтвердження його ефективності необхідні масштабніші дослідження.

Метою проведення плазмаферезу є вилучення із крові пацієнта патогенних факторів, як-от лікарські препарати, їхні метаболіти, цитокіни, хемокіни, індуковані захворюванням. Сеанси плазмаферезу проводять щодня або через день. Група дослідників на чолі з Y.M. Narita повідомили, що плазмаферез виявився ефективним у хворих, котрі не отримували підтримувальної терапії або системної терапії кортикостероїдами.

Доцільність застосування антагоністів TNFα була спричинена зростанням рівня TNFα в пацієнтів із СЛ. У деяких випадках отримано сприятливий ефект, проте кількість пацієнтів, що піддалися такій терапії, є незначною. Для підтвердження ефективності антагоністів TNFα потрібні додаткові дослідження.

Підготував В'ячеслав Килимчук

А.Є. Богомолов, д.м.н., професор кафедри фізіотерапії з курсом клінічної імунології та алергології
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Антигістамінні препарати II покоління: як уникнути небажаних лікарських взаємодій

Проблема алергічних захворювань є надзвичайно актуальною через її велику медико-соціальну значущість. Згідно з оцінками Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI), до 2025 року хронічні алергічні захворювання матиме половина населення Європейського Союзу. Це потребує застосування ефективних антигістамінних засобів, безпечних за тривалого їх використання. Загалом пошук ідеального антигістамінного препарату (АГП) має проводитися з урахуванням таких критеріїв: максимальна селективність щодо H₁-рецепторів, метаболічна нейтральність, мінімальний ризик розвитку побічних ефектів, а також небажаних взаємодій з іншими лікарськими засобами. Чи відповідають сучасні АГП зазначеним вимогам? Чи можна обрати серед них препарат з оптимальними характеристиками?



А.Є. Богомолов

Добре відомо, що основний первинний медіатор алергічних реакцій I типу – гістамін. Ендогенний гістамін утворюється шляхом декарбоксилювання амінокислоти гістидину та накопичується в базофілах. Після вивільнення гістамін підвищує проникність капілярів і венул, розширює дрібні та звужує великі судини, спричиняє набряк, розвиток уртикарії, появу свербіжів, скорочення гладеньких м'язів бронхів, гіперсекрецію слизу [1].

Блокування H₁-гістамінових рецепторів АГП дозволяє нівелювати біологічну дію гістаміну.

Характеристики АГП

АГП I покоління мають низку небажаних побічних ефектів, зумовлених їхньою низькою специфічністю до H₁-рецепторів і впливом на мускаринові рецептори ацетилхоліну (сухість слизових оболонок, затримка сечі, тахікардія, підвищення апетиту тощо), нетривалою дією (потребують 2-4-кратного застосування), ліпофільністю, високим проходженням через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) (виражена седативна дія), розвитком тахіфілаксії (швидке звикання та зниження ефекту). Застосування АГП I покоління обмежується їхніми побічними ефектами, а також несприятливою взаємодією з алкоголем, психотропними та снодійними засобами.

АГП II покоління, впроваджені в клінічну практику у 80-ті роки ХХ ст., характеризуються слабкою взаємодією з іншими системами природних біологічно активних амінів (серотонін, дофамін, норадреналін). Вони обмежено проникають через ГЕБ, у зв'язку із чим отримали назву неседативних АГП. Незважаючи на клінічну ефективність, деякі представники АГП II покоління (терфенадин та астемізол) довелося вилучити з ринку через ризик виникнення загрозливих для життя форм серцевих аритмій унаслідок реакцій міжлікарської взаємодії [1].

Антиалергічні властивості АГП безпосередньо залежать від здатності активної речовини (біластину, дезлоратадину, фексофенадину, цетиризину тощо) утворювати комплекси з H₁-підтипом рецепторів гістаміну. Слід зазначити, що АГП не є конкурентними антагоністами H₁-рецепторів і зв'язуються з ними в місцях, відмінних від гістаміну. Їхня дія пов'язана не із чистою блокадою H₁-рецепторів, а з їхніми конформацією та стабілізацією в неактивному стані (зворотний агонізм), що перешкоджає їхній агоніст-індукованій активації.

З представників АГП II покоління найвищу спорідненість до H₁-рецепторів має біластин (табл. 1). Водночас завдяки незначному проникненню через ГЕБ біластин характеризується найнижчим рівнем зв'язування з H₁-рецепторами в головному мозку, що мінімізує ризик його несприятливого впливу на центральну нервову систему (ЦНС).

Характеристики	Біластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Ебастин	Фексофенадин	Леводипіризин	Лоратадин
Селективність до H ₁ -рецепторів	+++	++	+	++	+	++	+
Метаболізм	Не метаболізується	±	+++	+++	±	++	+++

У дослідженнях *in vitro* було показано високу специфічну афінність біластину до H₁-рецепторів за дуже низької афінності до інших рецепторів гістаміну (H₂, H₃, H₄), серотоніну, брадікініну, М-холіно- та адренорецепторів. За цим показником біластин утричі перевищує цетиризин і в 5 разів – фексофенадин.

Ефективність лікарської терапії АГП співвідноситься із часткою конформаційно змінених H₁-рецепторів гістаміну, тому підвищення дози АГП і збільшення локальної концентрації активної речовини в місці дії має забезпечувати посилення фармакодинамічних ефектів. Утім, зі збільшенням дози селективність дії АГП втрачається, а ризик розвитку токсичних побічних ефектів зростає. Це обмежує наші можливості щодо збільшення разової чи добової дози препарату.

Сучасні вимоги до АГП

Тривалий практичний досвід застосування АГП, а також дані клінічних досліджень стали підґрунтям для створення переліку основних вимог до блокувальних H₁-рецепторів, висвітлених EAACI в погоджувальному документі ARIA: селективна блокада H₁-рецепторів, виражений антиалергічний ефект, швидке настання клінічного ефекту, значна тривалість дії (протягом 24 годин), відсутність тахіфілаксії, клінічно значимих взаємодій з їжею та лікарськими препаратами.

Ключові аспекти безпеки АГП

Небажану взаємодію АГП з іншими лікарськими препаратами слід розглядати з таких позицій: залучення до печінкового метаболізму (вплив на печінкові ферменти системи P450), зв'язування з мембранними білками-переносниками печінки та нирок, взаємодія з Р-глікопротеїном (Рgp, ABCB1-білок), що міститься в епітеліоцитах тонкого кишечника, епітелії проксимального каналця нефрона й ендотелію ГЕБ.

Вплив на **печінкові ферменти системи P450** є найвивченішим механізмом розвитку небажаної взаємодії між лікарськими засобами. Добре відомо, що в метаболізмі лікарських речовин беруть участь 8 основних ізоформ P450: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1.

Ізофермент CYP3A4 бере участь у метаболізмі понад половини всіх відомих лікарських засобів і багатьох складових харчових продуктів, а відтак, має широкий спектр інгібіторів, включно з флавоноїдами фруктових соків (нарингін у грейпфрутовому, гесперидин в апельсиновому, рутин та кверцетин в яблучному). Випадків клінічно значущого поліморфізму CYP3A4 не виявлено. Це свідчить про низьку варіабельність фармакокінетики лікарських речовин, що метаболізуються цим ферментом, передбачуваність клінічної відповіді та відсутність необхідності генотипування пацієнтів.

Для ізоферментів 2C9 та 2C19 характерний виражений поліморфізм (тобто наявність форм зі зниженою каталітичною активністю), що може спричиняти сповільнення печінкового метаболізму.

Рівень печінкового метаболізму АГП асоціюється з ризиками їх небажаної взаємодії з іншими фармакологічними препаратами (табл. 2).

Вивчення ефектів біластину на моделях *in vitro* (мікросоми печінки) продемонструвало практично повну відсутність його впливу на активність різних ізоферментів цитохрому P450 [3].

Після одноразового застосування біластину (20 мг) ≈95% прийнятої дози виводиться

Таблиця 2. Фармакокінетичний профіль АГП II покоління (Wolthers O.D., 2013)

Антигістамінний препарат	Печінковий метаболізм
Біластин	Виводиться в незміненому вигляді
Дезлоратадин	Інтенсивно метаболізується, 10% виводиться в незміненому вигляді
Ебастин	Активно метаболізується
Цетиризин	Метаболізується неоксигеназним шляхом
Фексофенадин	Виводиться переважно в незміненому вигляді

в незміненому вигляді нирками (28,3%) і з жовчю (66,5%). Такий профіль елімінації суттєво знижує потенційний ризик взаємодії між препаратами. Оскільки біластин майже не піддається метаболізму, його дозу не потрібно коригувати в пацієнтів із порушенням функції печінки та нирок.

Транспортні білки на поверхні гепатоцитів та епітелію проксимального каналця нефрона здійснюють захоплення лікарських речовин із крові й перенесення їх до гепатоцитів, а також забезпечують їхню секрецію/реабсорбцію в ниркових каналцях. Взаємодія між лікарськими засобами на цьому рівні з відомих АГП характерна для фексофенадину й ебастину.

Основне завдання **Р-глікопротеїну** – здійснювати ефлюкс (тобто активно транспортувати назад до просвіту кишечника) поглинені лікарські речовини, перешкоджати реабсорбції лікарських речовин у нефроні та проникненню їх через ГЕБ. Ця захисна функція Р-глікопротеїну зумовлює зниження біодоступності багатьох АГП.

Щодо Р-глікопротеїну лікарська речовина може виступати як субстрат, інгібітор або активатор. Відомі АГП II покоління, як-от фексофенадин і біластин, є субстратами для Р-глікопротеїну. Взаємодією на рівні Р-глікопротеїну кишечника пояснюється низька біодоступність при пероральному прийомі фексофенадину (середнє значення 33-35%); біодоступність біластину за внутрішнього прийому становить 61%. Застосування цих АГП разом із лікарськими засобами, які є інгібіторами Р-глікопротеїну (кетоконазол, еритромицин або дилтіазем), може сприяти підвищенню їхньої біодоступності [5].

Активне виведення біластину та фексофенадину Р-глікопротеїном ендотелієм ГЕБ є причиною мінімальної ризику садації на тлі прийому цих препаратів. Саме біластин і фексофенадин із-поміж інших представників АГП II покоління мають мінімальний ризик побічних ефектів із боку ЦНС. Помітніший седативний ефект виявляє цетиризин.

Мінімальний вплив біластину та фексофенадину на ЦНС пояснюється також їхньою незначною проникністю через ГЕБ. Загалом проникність через ГЕБ залежить від градієнта концентрації, гідрофільних властивостей, розміру молекули та її заряду. Слід звернути увагу, що середня молекулярна маса АГП II покоління становить ≈310 Да, а молекулярні маси фексофенадину та біластину є значно більшими (501 і 463 Да відповідно) [6]. Молекула біластину, що має цвітер-іонну структуру та несе одночасно позитивний і негативний заряд при фізіологічному значенні рН, погано проникає через ГЕБ до мозку.

Під час аналізу результатів клінічних випробувань II та III фаз (підвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження) ефективності й безпеки АГП частота сонливості після застосування біластину 20 мг (3,52%) була зіставною з такою

при прийомі плацебо (2,86%). Для порівняння: цетиризин 10 мг (7,58%) і левоцетиризин 5 мг (6,08%) зумовлювали значно вищу (p<0,05) частоту сонливості, ніж плацебо. Частота появи сонливості на тлі прийому 10 мг цетиризину була значно вищою (p<0,001), ніж при використанні біластину 20 мг (табл. 3) [7].

Таблиця 3. Небажані центральні ефекти (сонливість) АГП II покоління

	Плацебо	Леводипіризин	Цетиризин	Біластин
Сонливість	2,86%	6,08% p<0,05	7,58% p<0,05	3,52% NS*

Примітка: NS* – відмінності статистично незначущі.

Біластин (20-80 мг) не посилює дії етанолу на ЦНС. Психомоторні реакції після одночасного прийому етанолу та біластину в дозі 20 мг були схожими на такі після одночасного прийому етанолу та плацебо [4]. Не спостерігалось посилення інгібувального впливу лоразепаму на ЦНС за його одночасного прийому з біластином у дозі 20 мг.

Фактори, які впливають на біодоступність біластину

Біластин швидко всмоктується натще, втім, його всмоктування сповільнюється в разі одночасного прийому з їжею. Біодоступність біластину в разі перорального прийому знижується на 30% при вживанні їжі з високим вмістом жиру та на 25% – продуктів із низьким вмістом жиру [8]. Саме тому цей препарат рекомендується приймати щонайменше за 1 години до чи не раніше ніж через 2 години після вживання їжі.

В разі одночасного прийому біластину в дозі 20 мг і грейпфрутового соку біодоступність цього АГП знижується. Механізм цієї взаємодії полягає у пригніченні білка-переносника OATP1A2, для якого біластин є субстратом. Було показано, що одночасне застосування біластину та грейпфрутового соку (240 мл) значно зменшує біодоступність біластину, не змінюючи параметрів розподілу та виведення. Значення C_{max} та AUC були на ≈33 і 24% нижчими відповідно для пацієнтів, які отримували біластин разом із соком, порівняно з відповідними показниками для препарату, який приймали з водою [9].

Висновки

Сьогодні одним із найбезпечніших АГП II покоління є біластин. Цей препарат характеризується відсутністю седативного ефекту порівняно із цетиризином, а також мінімальною лікарською взаємодією порівняно із фексофенадином. Він майже не метаболізується ферментними системами організму, тому його дозу не потрібно коригувати в пацієнтів із порушенням функції печінки та нирок.

В Україні оригінальний біластин представлено компанією Berlin-Chemie під назвою Нікарс® у двох лікарських формах: таблетки 20 мг – Нікарс®, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 10 мг – Нікарс® 10 мг. У двох формах препарату є показання для застосування при симптоматичному лікуванні алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілолітнього) і кропив'янки. Нікарс® 10 мг показаний дітям віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг, Нікарс® у дозі 20 мг – дорослим і дітям від 12 років. Для полегшення симптомів алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки рекомендується застосовувати 1 раз на добу.

Список літератури знаходиться в редакції.



НІКСАР®

Біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки 1,+, 2, ++

Тепер доступний у таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині¹

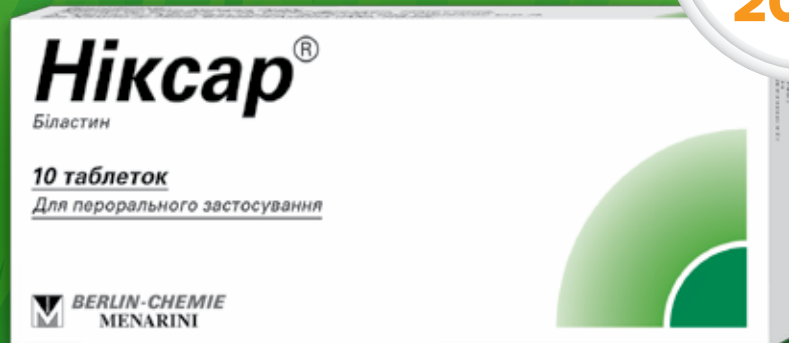


1
таблетка
НА ДОБУ
10 мг¹

1
таблетка
НА ДОБУ
20 мг²



від 6 до 11 років¹



з 12 років²

Біластин 1 раз на добу для дітей (10 мг^{1,+}), підлітків та дорослих (20 мг^{2,++})

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластин 20 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з такою ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробники. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. В'яз Кампо ді Піле, 67100 Л'Акваїла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01.

Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5% проти 67,5%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг: 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробник. А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. В'яз Кампо ді Піле, 67100 Л'Акваїла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджений Наказом МОЗ від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01. * для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу! ** для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу!.

UA_NIX-012-2023_V1_Print. Затверджено 26.05.2023

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні:
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**