



Доктор медичних наук
Лариса Стрільчук



**Кардіометаболічне здоров'я:
всеохоплювальна парадигма
довголіття**

Читайте в рубриці **Кардіологія**
на сторінці **17**

Доктор медичних наук, професор
Іван Зозуля



**Як запобігти інсульту:
поради сімейному лікарю
та пацієнту**

Читайте на сторінці **29**

Доктор медичних наук
Ярослав Лутай



**Алгоритм ведення пацієнтів
із гострим коронарним синдромом
на амбулаторному етапі допомоги**

Читайте в рубриці **Кардіологія**
на сторінці **24**

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

Небілет® небіволол

ПОКАЗАННЯ –

- ✓ **Артеріальна гіпертензія¹**
- ✓ **Хронічна серцева недостатність¹**
- ✓ **Хронічна ішемічна хвороба серця¹**

Кардіопротекторні ефекти небіволу можуть бути особливо корисними для лікування ІХС та ХСН завдяки збереженню коронарного резерву^{2,3}

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НЕБІЛЕТ®¹

Склад: 1 таблетка містить небіволулу (у вигляді небіволулу гідрохлориду) 5 мг

Показання. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. Лікування хронічної серцевої недостатності легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості хворих віком від 70 років. Лікування симптоматичної, хронічної ішемічної хвороби серця.
Протипоказання. Печінкова недостатність, порушення функції печінки; гостра серцева недостатність, епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом, синдром слабкості синусового вузла; АВ-блокади II–III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші. **Спосіб застосування та дози.** Артеріальна гіпертензія: 1 таблетка (5 мг) на добу. Для пацієнтів віком понад 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. Хронічна серцева недостатність.

Лікування слід починати з повільного титрування дози з 1,25 мг до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небіволулу 1 раз на добу. Хронічна ішемічна хвороба серця. Лікування слід починати із поступового підвищення дози до визначення підтримуючої оптимальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1–2 тижні залежно від переносимості з 1,25 мг до 2,5 мг, потім до 5 мг, а потім 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небіволулу один раз на добу. Побічні реакції: головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, брадикардія, АВ-блокада та інші. Виробник: BERLIN-CHEMIE MENARINI AG, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 18.05.2023, наказ № 925.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 18.05.2023, наказ № 925.

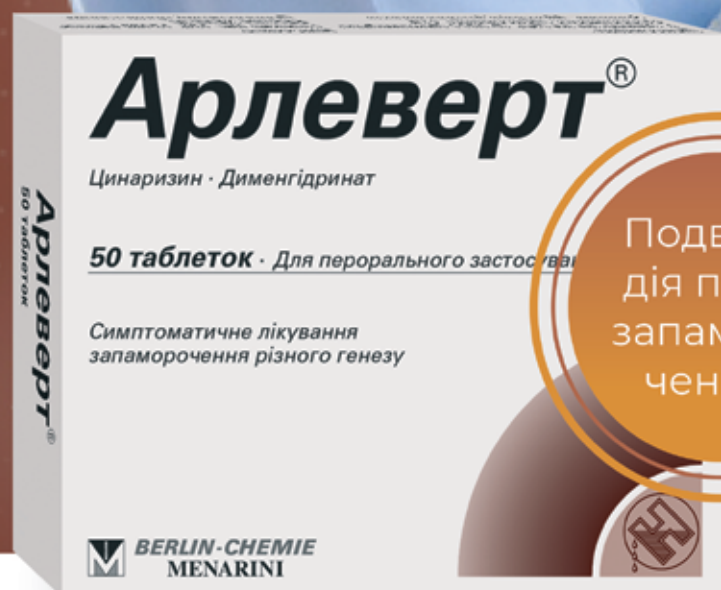
2. Toblli JE, et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc Health Risk Manag. 2012; 8: 151160.

3. Erdogan D, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart. 2007;93:319324.

UA_Neb_03_2023_V1_Visual. Підписано до друку 21.08.2023.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Чи можливо досягти полегшення
вже протягом **ОДНОГО ТИЖНЯ**
ЛІКУВАННЯ **ОДНИМ ПРЕПАРАТОМ**
ПРИ ЗАПАМОРОЧЕННІ
РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ?



Подвійна
дія проти
запаморо-
чення^{1,3}

Цинаризин · Дименгідринат
АРЛЕВЕРТ® продемонстрував більш швидке зменшення сим-
томів запаморочення порівняно з бетагістину дигідрохлоридом,
цинаризином або дименгідринатом у пацієнтів з центральним
або периферичним запамороченням.^{1,2}

Скорочена інструкція АРЛЕВЕРТ®.

1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які діють на нервову систему. Код АТХ N07C A52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції на діючі речовини або на будь-яку допоміжну речовину. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату не повинна перевищувати 4 тижнів. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Арлеверт® затверджена наказом МОЗ України №1787 від 03.10.2022. РП №UA/14331/01/01

1. А. В. Шольц та ін. Журнал «Clinical Drug Investigation» 2019;39 (11):1045–1056.

2. А. Гон та ін. Журнал «Clinical Drug Investigation» 2011;31(6):371–83.

3. Інструкція для медичного застосування Арлеверт® затверджена наказом МОЗ України №1787 від 03.10.2022.

UA_ARL-14-2023_V1_print останнє оновлення 21.08.2023.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ М04А А03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрюю були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповазань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA_Adn_03_2022_V1_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Артур Конан Дойл, Шерлок Холмс і подагра

Сер Артур Конан Дойл (1859-1930), усевітньо відомий «батько» Шерлока Холмса, на момент розквіту кар'єри письменника був досвідченим лікарем. Після здобуття освіти на медичному факультеті в Единбурзі (бакалавр медицини та магістр хірургії в 1881 році; доктор медицини в 1885 році) він працював лікарем загальної практики в Саутсі з 1882 по 1890 рік. Окрім того, Конан Дойл проводив і публікував власні наукові дослідження, що друкувалися в таких авторитетних уже на той час журналах, як The Lancet і British Medical Journal. «Є небагато сторін медичного життя, з якими я не мав би особистого досвіду», – говорив про себе письменник. Зрештою, на хвилі літературного успіху він відмовився від кар'єри лікаря. Проте його літературна творчість містить багато згадок про різні хвороби та їх лікування, зокрема про подагру.

Прикладами інтеграції медичного досвіду Конан Дойла в літературу є його оповідання «Пістрява стрічка», «Детектив при смерті», «Нога диявола», «Вампір із Сассексу». Лікарські знання автор вкладає в персонажа Холмса та робить із нього блискучого криміналіста, який чудово розуміється на отрутах, припускає причину смерті за словесним описом тіла, у своїй імпровізованій хімічній лабораторії винаходить реактиви для визначення слідів крові. Крім того, геніального сищика супроводжує компаньйон-лікар доктор Ватсон, знання котрого теж допомагають у розв'язуванні кримінальних загадок.

Професійна обізнаність і спостережливість Конан Дойла щодо подагри відображені в оповіданні «Зниклий регбіст». Узагалі ревматична вальвулопатія та подагра згадувалися в оповіданнях Конан Дойла найчастіше. І це не дивно, адже обидві хвороби були досить поширені в Англії XIX століття. Він сам лікував таких хворих під час своєї лікарської практики.

«Зниклий регбіст» був опублікований 1904 року як частина нової збірки з 13 історій, у яких автор відродив Шерлока Холмса після його вдаваної загибелі. До речі, сам Конан Дойл на той час дещо втомився від свого персонажа та планував таки покінчити з ним, але екстравагантний сищик настільки полюбився публіці, що видавець змусив письменника оживити його на сторінках нових творів. Пізніше оповідання «Зниклий регбіст» увійшло до збірки, яка так і називалася – «Повернення Шерлока Холмса» (1905).

Оповідання належить до низки так званих некримінальних пригод Холмса, коли за загадковими подіями криються не злочинні наміри, а різні життєві обставини та мотиви героїв. Сюжет зав'язаний на загадковому зникненні Годфрі Стонтонна, зіркового гравця регбійної команди Триніті-коледжу Кембриджу, який раптово безслідно зник перед важливим контрольним матчем. На прохання тренера команди Холмс і Ватсон провели розслідування та з'ясували, що молодий чоловік утік свідомо, щоб опинитися біля ліжка своєї молодшої дружини, яка помирала від туберкульозу. Стонтон одружився таємно, оскільки шлюб протистояв його дядьку, лорду Маунт-Джеймсу, дуже багатий і хворий на подагру. Заможний родич погрожував залишити Стонтонна без спадщини, якщо той візьме за дружину жінку не благородної крові.

Насправді це оповідання Конан Дойла є дуже автобіографічним. По-перше, сам Конан Дойл був завзятим спортсменом і гравцем команди Единбурзької медичної школи з регбі. Оригінальна назва твору (The Adventure of the Missing Three-Quarter) відсилає до стратегії гри «в три чверті». По-друге, згадка про туберкульоз також є автобіографічною, оскільки стосується сумного випадку Луїзи Гокінс – першої дружини Дойла. У 1893 році Луїза захворіла на туберкульоз і померла 4 липня 1906 року, через два роки після виходу оповідання.

Що стосується подагри, то на самому початку своєї медичної кар'єри Конан Дойл описав у The Lancet особливий випадок жінки з очними проявами цього захворювання. У медицині XIX століття вже було широко прийняте уявлення про різну поширеність подагри в чоловіків і жінок дорослого віку. За словами британського лікаря Джона Мілнера Фотергілла (1841-1888): «Стать також має значення. Чоловіки більш схильні до подагри, ніж жінки». Сьогодні ми з легкістю даємо механістичне пояснення цьому спостереженню. Нижча поширеність подагри в жінок пременопаузального віку пов'язана з урикозуричною дією естрогенів. Окрім того, пацієнтка, яку описав Конан Дойл, могла бути вражена спадковою формою подагри. Насправді вона належала до генеалогічного дерева, що сягало трьох поколінь зі згадками про подагру (дідусь, батько та дочка). Отже, спостереження Конан Дойла переконливо підтвердило, що «подагра, без сумніву, є спадковою хворобою». Сьогодні повногеномні дослідження підтверджують роль поліморфізму генів у патогенезі первинної подагри через порушення ниркової або кишкової екскреції уратів.

У замітці в The Lancet Конан Дойл також прокоментував «протейний характер» подагри, яка може набувати різних форм. Ця концепція мультиформності широко прийнята

в сучасній медичній літературі. Очні прояви в молодій жінки були й залишаються нетиповими для подагри. Проте цілком можливо, що багатогранність проявів хвороби була наслідком діагностичних помилок. Тепер ми знаємо, що багато захворювань, як-от ревматоїдний артрит, псевдоподагра (відкладення пірофосфату кальцію) та стресові переломи великого пальця ноги, можуть імітувати подагру. І навпаки, подагра може бути чудовим симулятором інших хвороб. Такі діагностичні помилки були набагато ймовірнішими в XIX столітті, коли точні методи діагностики ще не набули поширення. Хоча вже 1847 року сер Альфред Берінг Гаррод описав свій знаменитий «тест із ниткою» – перший напівкількісний метод визначення сечової кислоти в сироватці крові або сечі.

Цікаво, що в «Зниклому регбісті» Конан Дойл відійшов від стереотипу про подагру як хворобу заможних. За сюжетом, лорд Маунт-Джеймс є одним із найбагатших людей Англії. Однак автор змальовує його як «...маленького кумедного дідка, що вимахував руками. На ньому були вицвілий сурдут, біла краватка й циліндр із широченними крисами – справжнісінький сільський пастор або найманний жалібник». Це зображення є дещо дивним для кінця XIX століття, коли панувало переконання, що переїдання, а особливо вживання занадто великої кількості м'яса й алкоголю, провокує подагру.

Отже, характеристика лорда Маунт-Джеймса від Конан Дойла не відповідає типовому уявленню того часу про хворого на подагру як літнього дворянина, який переїдає й обпивається вином, як це зобразив сатиричний художник Саймон Хелл (рис.). Без сумніву, Конан Дойл був добре знайомий із цими зображеннями, оскільки його дід по батькові, Джон Дойл (1797-1869), був карикатуристом і часто зображував заможних подагричних політиків у своїх сатиричних малюнках.

Про усвідомлення Конан Дойлом гумористичного підтексту подагри можна судити з тосту, який він виголосив перед принцом Вельським і 400 медиками на банкеті з нагоди сторіччя Королівського медико-хірургічного товариства 1905 року: «Ми не впадаємо в крайнощі в наших літературних недугах. Єдиний протилежний приклад, який я знаю, – це подагра, що на всіх наших сторінках з'являється лише як шишка на великому пальці ноги. Чомусь прийнято розглядати її як напівкомічну хворобу, котра тяжко довести, що письменник сам не хворів на неї. Подагричний, непомиркований гурман – один із наших постійних персонажів».

В оповіданні «Зниклий регбіст» Конан Дойл дозволив собі єдину жартівливу репліку про подагру. Вона стосується рук лорда Маунт-Джеймса, чиї кісточки були деформовані подагричними тофусами. Сиріл Овертон, тренер команди з регбі Кембриджу, оповідає Холмсу чутки про те, що літній дворянин «міг би натирати більярдний кий своїми суглобами замість крейди».

Дійсно, будучи складеними з кристалів сечової кислоти, тофуси мають крейдяний вигляд, і посилання на тофуси як на «крейдяні камені» постійно трапляється в медичній літературі XIX століття. Проте цей жарт не був оригінальним винаходом Конан Дойла, а походить зі звіту про реальний клінічний випадок. Звіт опублікував 1784 року однофамілець компаньйона Шерлока Холмса – Генрі Ватсон (1702-1793), професор анатомії та хірург у Вестмінстерській лікарні. У першому номері англійського журналу Medical Communications Ватсон повідомив про розтин нещасного містера Віг-Міддлтона, який помер від подагри у віці 50 років, і записав, що «суглоби пальців також опухли й були вузлуваті, кожен вузол був шматочком крейди; і мені казали, що коли він грав у карти, то міг підбивати рахунок партії, креслячи на дошці кісточками своїх пальців». У цьому описі немає нічого неможливого: кутикула з часом стоншується настільки, що назовні відкривається крейдяна речовина, з якої складаються тофуси.

Відтоді пам'ять про цей випадок, описаний Ватсоном, була втрачена, доки він знову не опинився в підручнику,



Рис. Чоловік, який занадто собі дозволяє, уражений подагрою. Біль представлений демоном, який обпалює ногу. Кольорова літографія Джорджа Круйкшенка, 1818 рік. Доступно за посиланням: <https://www.jstor.org/stable/community.24835314>

складеному 1898 року американським лікарем Альфредом Леббеусом Лумісом (1831-1895). Він згадає жарт про подагричні суглоби пальців як чисту вигадку: «Є старий анекдот про те, що людина, хвора на подагру, може натерти крейдою більярдний кий своїми кісточками». Цікаво відзначити, що 1904 року німецький дослідник Карл Петерс (1856-1918) також використав цей жарт у своїй книзі «Англія й англійці», описуючи суспільне життя та звичаї британських підданих, як приклад «сухого й різкого гумору» англійців: «Можна згадати анекдот, який нещодавно почув: «Бідолашний настільки подагричний, що крейдує більярдний кий власними кісточками пальців». Той факт, що Конан Дойл згадав більярд, а не гральні карти, свідчить про те, що він запозичив жарт не з оригінальної праці Генрі Ватсона, а з підручника Луміса чи книги Петерса.

Отже, за літературною творчістю, а також науковими працями Конан Дойла можна вважати експертом з подагри, адже він дотримувався найпрогресивніших медичних концепцій того часу, продемонструвавши надзвичайні знання наукової літератури та спостережливість клініциста.

Якби в часи Конан Дойла була ефективна уратознижувальна терапія...

Сьогодні майже неможливо зустріти хворого на подагру з такою виразною тофусною деформацією кистей, як в оповіданні «Зниклий регбіст». Адже доступна терапія дає змогу знизити рівень сечової кислоти нижче порога кристалізації урату натрію. Ще 1797 року англійський хімік Вуластон продемонстрував наявність уратів у тофусі з власного вуха. Перша здогадка про те, що відкладення уратів є причиною, а не наслідком подагри, збігається з роком народження Артура Конан Дойла та належить серу Альфреду Берінгу Гарроду. Він же одним із перших припустив, що гіперурикемію можна контролювати шляхом обмеження споживання їжі, багатой на пурини. Імовірно, Конан Дойл як лікар ще признавав своїм пацієнтам саліцилати, які у високій дозі (4-6 г) чинять урикозуричний ефект і використовувалися з цією метою з кінця XIX століття. Були навіть зафіксовані випадки регресу тофусів. Проте виразні побічні ефекти змушували лікарів і пацієнтів відмовлятися від такої терапії. Полегшити страждання хворих під час болісних нападів допомагав «старий добрий» колхіцин, відомий іще з античних часів. А ідея впливу на біохімічну основу подагри на довгий час зависла в повітрі й була повною мірою реалізована лише із середини XX століття. Можливо, найважливішим історичним досягненням у лікуванні подагри стала розробка алопуринолу – першого інгібітора ксантиноксидази, за що, зокрема, Джордж Гітчінгс і Гертруда Еліон отримали Нобелівську премію з медицини 1988 року. Відкриттям XXI століття став іще досконаліший інгібітор ксантиноксидази – фебуксо-стат, що дає змогу досягати цільового рівня сечової кислоти в більшого числа пацієнтів. І вже не думка окремих лікарів, а доказова медицина безсторонньо доводить правильність обраної стратегії контролю подагри.

Література

- Damiani E. Arthur Conan Doyle, Sherlock Holmes, and gout. *Reumatismo*. 2023 Jul 17; 75 (2). doi: 10.4081/reumatismo.2023.1570.
- Nuki G., Simkin P.A. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8 Suppl. 1 (Suppl. 1): S1. doi: 10.1186/ar1906. Epub 2006 Apr 12.

Підготував Ігор Петренко

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, керівник лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, генеральний 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
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор
- 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
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень 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 спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєнікова**, 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 фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, академік НАН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д.ф.н., професор, академік НАН України

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 Маймескул

Літературне редагування / коректура:

Анастасія Божко
Ірина Колесник

Дизайн/верстка:

Юлія Фітсова
Олена Дудко
Наталія Дехтяр-Дігузова

Редакція zu@health-ua.com

Відділ реклами та маркетингу zoya@health-ua.com

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

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

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

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

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку: вересень 2023 р.

Замовлення № 1058124 Тираж 28 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ЗМІСТ



Рекомендації з ведення артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (2023): роль і місце β-блокаторів 8-9

Рекомендації ESH-2023 щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією 10-11
Частина 1. Патофізіологія, класифікація та діагностика

Резистентна артеріальна гіпертензія: від підозри до оптимізації терапії 12-13

Фармакологічна ефективність та гастроінтестинальна безпека різних форм ацетилсаліцилової кислоти для кардіоваскулярної профілактики V. Clerici, M. Cattaneo 15-16

Конгрес ESC-2023: декілька коментарів П.П. Кравчун..... 16

Кардіометаболічне здоров'я: всеохоплювальна парадигма довголіття Л.М. Стрільчук 17-19

Фіксовані комбінації на основі валсартану: докази клінічної ефективності та переваги поза межами контролю артеріального тиску Л.А. Міщенко 21-22

Алгоритм ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом на амбулаторному етапі допомоги Я.М. Лутай 24-25

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Гострий запальний процес: можливості біорегуляційної корекції Т.Л. Можина 38-39

РЕВМАТОЛОГІЯ

Артур Конан Дойл, Шерлок Холмс і подагра 5

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 7

Новини світової медицини 41

НЕВРОЛОГІЯ

«Синаптичний сплеск»: як підтримати когнітивні функції, щоб «потім» не перейшло в «ніколи» М.М. Орос 27-28

Як запобігти інсульту: поради сімейному лікарю та пацієнту І.С. Зозуля 29

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

Хронічний больовий синдром. Звільнитися з капкана: управління болем у суглобах та хребті 30

Можливість використання медичного канабісу за больової форми діабетичної полінейропатії П.П. Кравчун, І.П. Дунаєва 31, 33

ЗМІСТ

УРОЛОГІЯ

- Фітотерапія (препарат ВНО 1045)
при гострій неускладненій інфекції нижніх сечовивідних шляхів
у жінок нормалізує місцеві реакції організму..... 32**

ДЕРМАТОЛОГІЯ

- Правильний вибір оптимального засобу –
запорука ефективної терапії мікозів шкіри
Л.А. Болотна.....35-36**

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

- Інфекції шкіри, м'яких тканин і кісток.
Антибіотикотерапія як один з основних компонентів лікування
В.В. Ващук.....40-41**

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

- Шлункове кислотоутворення при хронічному панкреатиті:
від теорії до практики
М.Б. Щербиніна.....43-44**

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

- Вірусні пневмонії:
питання діагностики та лікування
О.А. Голубовська, М.І. Гуменюк.....48-51**

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

- Кашель як симптом-мішень
у лікуванні застудних захворювань:
ефективність екстракту пеларгонії EPs® 7630.....52**

- Фітотерапія гострого риносинуситу
Ф.Б. Юрочко.....54-55**

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

- Застосування амброксолу у формі спрею
для полегшення болю в горлі та вологого кашлю
в реальних клінічних умовах
Погляд клінічного фармаколога
І.І. Князькова.....56-57**

АЛЕРГОЛОГІЯ

- Міжнародне дослідження тягаря алергічних захворювань
і роль біластину серед сучасних варіантів лікування.....60-61**

ТРАУМЕЛЬ С / ЛІМФОМІОЗОТ Н
Лікарські засоби

НОРМАЛІЗАЦІЯ ПОРУШЕНИХ ФУНКЦІЙ

Дія

- Протизапальна^{1,2}
- Антиексудативна^{1,2}
- Дезінтоксикаційна²
- Аналгетична¹

Показання

- Запальні та дистрофічні процеси різної локалізації (переважно у лімфатичних судинах і вузлах)²
- У комплексній терапії захворювань ЛОР-органів у дітей*¹

1 – Траумель С 2 – Лімфоміозот Н

* Применение препарата «Траумель С» в практике современной неонатологии и педиатрии // Методические рекомендации МОЗ України / Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца. — Киев: УКРАИНСКИЙ ЦЕНТР НАУЧНО-МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ И ПАТЕНТНО-ЛИЦЕНЗИОННОЙ РАБОТЫ МОЗ Украины, 2006 г. — 16 с.

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

Траумель С, розчин для ін'єкцій. РП. UA/5934/03/01 від 29.11.2017. Склад. Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D2, Arnica montana D2, Atropa bella-donna D2, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D1, Hepar sulfuris D6, Hypericum perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemannii D6, Symphytum officinale D6, допоміжні речовини: натрій хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: в дуже рідкісних випадках в осіб з підвищеною чутливістю до рослин родини складноцвітих можуть спостерігатися реакції гіперчутливості.

Лімфоміозот Н, розчин для ін'єкцій. РП. UA/2054/01/01 від 17.10.2019. Склад. Діючі речовини: Araneus diadematus D6, Calcium phosphoricum D12, Equisetum hiemale D4, Ferrum jodatum D12, Fumaria officinalis D4, Gentiana lutea D5, Geranium robertianum D4, Levothyroxinum D12, Myosotis arvensis D3, Nasturtium officinale D4, Natrium sulfuricum D4, Pinus sylvestris D4, Scrophularia nodosa D3, Smilax D6, Teucrium scorodonia D3, Veronica officinalis D3, допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: у поодиноких випадках можуть виникати реакції гіперчутливості.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хель ГмБХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 24.04.2023 р.

НОВИНИ МОЗ

Усі дані, пов'язані зі здоров'ям,
відображатимуться на окремій платформі

Електронна охорона здоров'я налічує багато систем і реєстрів, які генерують різні дані: це електронна система охорони здоров'я, електронна інтегрована система спостереження за захворюваннями, eStock, MedData тощо. Наразі між цими системами не повною мірою забезпечено інтеграцію, тож якість даних про охорону здоров'я часто знижується через неточність або помилки. Тому було вирішено створити інформаційну платформу даних – систему, яка забезпечує єдині стандарти і єдине управління всіма наявними даними в медичній сфері та надасть інструменти для їх якісного аналізу.

«Усебічний погляд на дані про здоров'я дозволить краще ухвалювати рішення та надасть переваги щодо покращення догляду за пацієнтами, ефективно розподіляти ресурси», – зазначила заступниця міністра охорони здоров'я України з питань цифрового розвитку Марія Карчевич.

Користувачами платформи можуть бути представники органів влади різного рівня, міжнародні та громадські організації, медичні працівники і, звісно, пацієнти. Інформаційна платформа даних буде інтегрована з іншими системами та реєстрами. Це дозволить мати інформацію, що буде потрібна для аналізу, і дасть змогу робити прогнози для медичної сфери.

Дані будуть фіксуватися за такими категоріями:

- ☑ загальні показники: народжуваність, тривалість життя тощо;
- ☑ показники, що належать до сфери охорони здоров'я: управління, фінансування, надання медичної допомоги, медичні виробни тощо;
- ☑ показники, що стосуються здоров'я населення за певними категоріями: фактори ризику, материнство, дитинство, ментальне здоров'я тощо;
- ☑ показники, що стосуються середовища: безпека та кризові фактори.

Вертикально-горизонтальна система побудови платформи дозволить відображати показники на різних рівнях. Нижчі показники інтегруватимуться в показники верхнього рівня, і, що важливо, їх можна буде розраховувати автоматично завдяки розробленим індикаторам та формулам.

Платформа стане цінним інструментом для покращення доступності та використання даних сфери охорони здоров'я України. Платформа створюється в співпраці з проектом USAID «Підтримка реформи охорони здоров'я».

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

Рекомендації з ведення артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (2023): роль і місце β -блокаторів

Цьогоріч застосування рекомендацій Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESH) щодо лікування артеріальної гіпертензії (АГ) ознаменовано двадцятим ювілеєм. Перші рекомендації опубліковано в 2003 році за пропозицією професора Альберто Дзанкетті (Alberto Zanchetti), на думку якого європейська медична спільнота мала висловити свій власний погляд на лікувальні та діагностичні аспекти цього патологічного стану, а не посилалися (як раніше) на керівні настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародного товариства гіпертензії чи американських фахових товариств. Успіх цих рекомендацій був шаленим: документ став п'ятим за цитованістю в світі серед усіх наукових публікацій та найцитованішим у медичній галузі. Згодом ESH формувало рекомендації у співпраці з Європейським товариством кардіологів – ESC (яке також погодило і видання 2003 року), видавши 3 редакції документа (2007, 2013 та 2018). Проєкт цього річних рекомендацій підготовлено лише ESH, однак за тими самим правилами та принципами, що і раніше.

У проєкті рекомендацій підтримано позицію документа 2018 року щодо 5 основних класів препаратів для лікування АГ: інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), блокаторів кальцієвих каналів (БКК), тіазидних / тіазидоподібних діуретиків і бета-блокаторів (ББ). Ці класи препаратів обрано за критеріями, як-от здатність знижувати артеріальний тиск (АТ) у формі монотерапії, докази рандомізованих контрольованих досліджень щодо здатності зменшувати захворюваність та смертність і сприятливий профіль безпеки й переносимості. Обирати оптимальний препарат слід індивідуально – на основі показань та протипоказань.

У нових рекомендаціях (як і в попередніх, починаючи з 2007 року) зазначено, що ББ не є гомогенним класом препаратів. Різноманітні ББ мають різні фармакологічні відмінності, серед яких особливу зацікавленість викликають кардіоселективність та додаткова вазодилатуюча дія. ББ III покоління, такі як небіволлол або карведилол, мають безпосередні судинорозширювальні властивості. Дослідження свідчать, що небіволлол єдиний ББ із найвищим показником β_1 -селективності та здатністю сприяти вазодилатації за рахунок посилення вивільнення оксиду азоту демонструє більш сприятливий профіль безпеки, ніж інші ББ, зокрема, має більш сприятливий вплив на центральний АТ, аортальну жорсткість, дисфункцію ендотелію, кращий вплив на показники ліпідного та вуглеводного метаболізму, менший негативний вплив на сексуальну функцію.

При АГ нерідко зустрічається підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) у спокої (>80 уд./хв), що свідчить про посилену симпатичну активність. Зростання ЧСС супроводжується прогресивним збільшенням ризику розвитку фібриляції передсердь (ФП), серцевої недостатності

(СН) і смертності. Найвні докази свідчать, що клінічний фенотип АГ у поєднанні з підвищеною ЧСС є показанням до застосування ББ.

У настанові 2023 року спостерігається тенденція до більш широкого призначення ББ в алгоритмах лікування АГ: «ББ виявляють сприятливий ефект приблизно при 50 клінічних станах, включно з різними серцевими захворюваннями, частково пов'язаними або не пов'язаними з АГ».

«Раніше ББ, можливо, не вважалися антигіпертензивними препаратами першого вибору, але ми бачимо, що в клінічній практиці багато пацієнтів фактично застосовують ці препарати, оскільки існує дуже багато супутніх

станів, при яких ББ мають переконливі докази щодо застосування або вважаються корисними, – зазначає співавтор цих рекомендацій професор Рейнгольд Кройц. – Отже, нині ми позиціонуємо ББ як препарати, котрі можна використовувати на будь-якому етапі алгоритму лікування, якщо є показання згідно з рекомендаціями або інші стани, при яких вони вважаються корисними».

Патологічні стани та хвороби, при яких пацієнтам з АГ показано ББ, – хронічні коронарні синдроми, стан після інфаркту міокарда (з аритміями, стенокардією, СН або даними про неповну реваскуляризацію), гострий коронарний синдром, СН

зі зниженою чи збереженою фракцією викиду (ФВ) за наявності ішемії, тахікардії, аритмії, у т. ч. ФП, гіпертензивні розлади у вагітних. ББ також показані жінкам фертильного віку чи тим, котрі планують вагітність. Крім вищезазначеного, застосування ББ може бути сприятливим при АГ із тахікардією в стані спокою (>80 уд./хв), гіпертензивних кризах, періопераційній АГ, надмірній пресорній відповіді на фізичні навантаження та стреси, синдромі гіперкінетичного серця, портальній гіпертензії, глаукомі, гіпертиреозі, мігрени та деяких інших станах. Даний документ вперше звертає увагу на доцільність призначення ББ при тривожних розладах і психіатричних розладах (посттравматичний стрес).

До 2018 року в рекомендаціях з лікування АГ зазвичай радили застосовувати покровий підхід до посилення терапії, тобто розпочинати з монотерапії та додавати інші антигіпертензивні препарати (АГП) до досягнення контролю АТ. Однак такий підхід не забезпечував оптимального результату, тому з 2018 року в більшості пацієнтів з АГ рекомендовано розпочинати терапію одразу з подвійної комбінації препаратів. Якщо призначена двокомпонентна терапія не забезпечує контроль АТ (що спостерігається в $\approx 1/3$ пацієнтів), доцільно змінити цю комбінацію на іншу чи перейти на ту саму комбінацію з більшими дозами компонентів. Третім варіантом є призначення трикомпонентної комбінації АГП. Безумовно, з огляду на прихильність до терапії, перевагу слід віддавати фіксованим комбінаціям (рис.).

У пацієнтів з АГ і симптоматичною ІХС перевагу слід віддавати ББ та БКК (як дигідропіридиновим, так і недигідропіридиновим), а за потреби – їх комбінації. (NB! ББ не рекомендовано комбінувати з недигідропіридиновими БКК!) У хворих із нещодавнім інфарктом міокарда ББ покращують прогноз, тому, якщо вони не протипоказані, необхідно їх призначити. Оскільки підвищена ЧСС лінійно корелює з розвитком кардіоваскулярних подій, зниження ЧСС є однією із цілей лікування пацієнтів з ІХС. Із цієї метою доцільним є призначення ББ або недигідропіридинових БКК.

ББ також широко призначаються за наявності супутньої хронічної СН, ФП.

Контроль АТ є важливою складовою зниження кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із хворобою периферійних артерій (ХПА). Два великі метааналізи показали, що ББ не посилюють симптоматики переміжної кульгавості та можуть застосовуватися при ХПА.

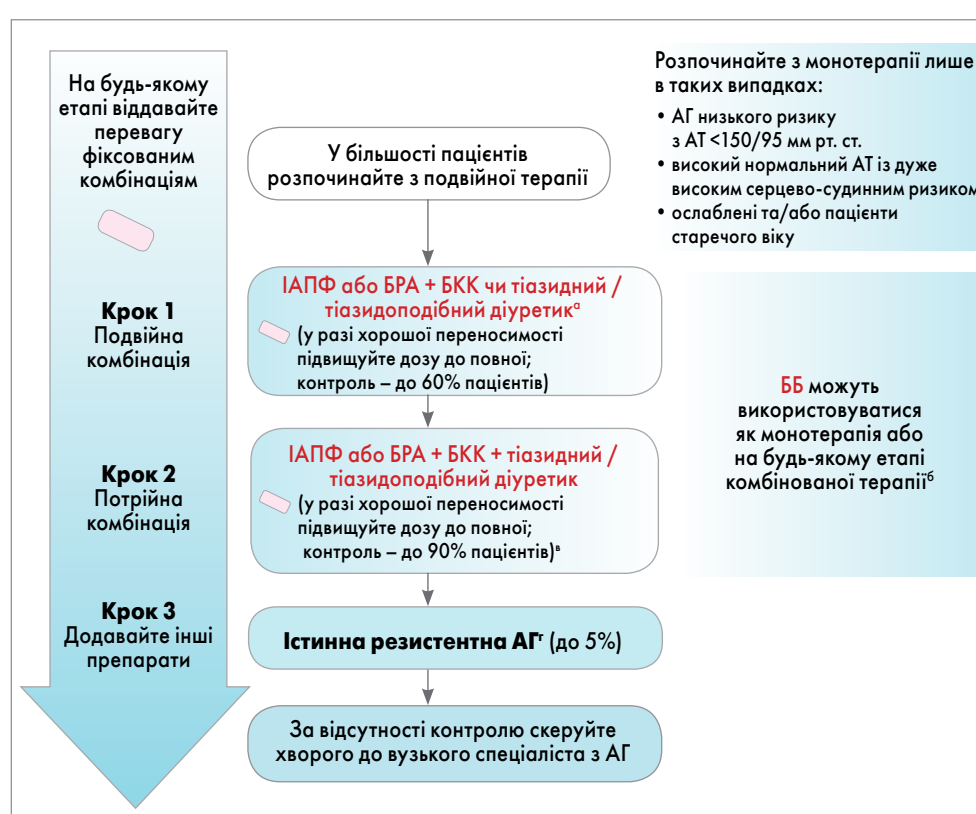


Рис. Загальна стратегія зниження АТ у пацієнтів з АГ

Примітки: ^a застосування діуретиків: розгляньте перехід на петльовий діуретик, якщо швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить 30–45 мл/хв/1,73 м²; якщо ШКФ <30 мл/хв/1,73 м², призначте петльовий діуретик; ^b ББ слід призначати як терапію відповідно до рекомендацій та за низки певних патологічних станів; ^c контроль з досягненням показника <140/90 мм рт. ст.; * коли САТ складає ≥ 140 або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. за умови, що було застосовано 3-компонентну комбінацію блокатора РААС (ІАПФ або БРА), БКК і тіазидного / тіазидоподібного діуретика в максимальних рекомендованих та переносимих дозах, а також за умови, що адекватний контроль АТ підтверджено амбулаторним моніторингом або (за його недоступності) домашнім моніторингом; різні причини псевдорезистентної АГ (зокрема, незадовільна прихильність до лікування) та вторинну гіпертензію було виключено.

ДОВІДКА «ЗУ»

Загалом основні причини смерті пацієнтів з АГ – зумовлені високим АТ ушкодження органів-мішеней (гіпертрофія лівого шлуночка, підвищена жорсткість артерій, атеросклеротичні зміни, протеїнурия) та наслідки цих ушкоджень (ФП, СН, коронарні події, ниркова недостатність, цереброваскулярні події), тому належний контроль АТ є ключовим у зниженні захворюваності та смертності. Гетерогенна природа АГ і наявність широкого спектра АГП (>75 діючих речовин 9 різних класів) ускладнюють лікування цього патологічного стану, тому під час обрання оптимального лікування слід урахувати стать, етнічну та расову приналежність, чинники довкілля, роль стенозу ниркових артерій, адренергічної імпульсації, стан судин, ступінь затримки рідини, наявність опосередкованого АГ ураження органів. Відповідно до рекомендацій ESH 2023, для лікування АГ можуть застосовуватися ББ, зокрема небіволлол, – АГП із подвійним механізмом дії та потужними антиоксидантними властивостями.

Небіволлолу притаманна унікальна двоспрямована дія: блокада β -адренорецепторів і вазодилатація. За своєю стереохімічною структурою небіволлол – рацемічна суміш 2 енантіомерів: L-небіволлолу та D-небіволлолу. Вазодилатувальний вплив чинять обидва ізомери, але в L-небіволлолу він є потужнішим; натомість практично всю β -блокувальну дію реалізує D-ізомер (Coats A., Jain S., 2017).

Через стимуляцію β_3 -адренергічних рецепторів ендотеліальних клітин небіволлол активує NO-синтазу та сприяє вивільненню оксиду азоту. Останнє спричиняє периферійну вазодилатацію, покращує комплаєнс міокарда та пригнічує інотропні ефекти надмірної симпатичної стимуляції. Опосередковано небіволлол також запобігає деградації оксиду азоту та підвищує його біодоступність (Moen M.D., Wagstaff A.J., 2006). Зазначені NO-залежні ефекти сприяють зниженню навантаження на серце, покращенню наповнення його камер і захисту міокарда від симпатичного овердрайву (Toblli J.E. et al., 2012). Хоча вазодилатуюча дія притаманна декільком ББ III покоління, лише небіволлол досягає цього ефекту шляхом сприяння вивільненню оксиду азоту, що забезпечує ендотеліопротекцію та додаткові переваги за низки ССЗ (van Bortel L.M. et al., 2008).

Через 4-52 тиж лікування загальна частота відповіді (зниження показника ДАТ до ≤ 90 мм рт. ст. або на 10%) на терапію небіволлолом становить 58-81%. Препарат у дозі 5 мг/добу відмінно переноситься і не зумовлює ортостатичної гіпотензії (McNeely W., Goa K.L., 1999). Через 15 днів після початку лікування небіволлол достовірно знижує АТ: у пацієнтів, які раніше не лікувалися (n=2085) на 19/11 мм рт. ст., у тих, хто раніше отримував терапію, середнє зниження АТ становило 9/7 мм рт. ст. (Cleorphas T.J. et al., 2001). Крім того, небіволлол підвищує толерантність до фізичних навантажень у пацієнтів з АГ і СН (Weiss R., 2006; Toblli J.E. et al., 2012). Вагомою перевагою небіволлолу є також те, що він не чинить несприятливого впливу на вуглеводний та ліпідний метаболізм (Moen M.D., Wagstaff A.J., 2006).

Метааналіз 12 клінічних досліджень виявив, що на фоні лікування небіволлолом пацієнти достовірно рідше повідомляли про розвиток побічних ефектів, ніж у разі застосування інших АГП

(відношення шансів 0,59; p=0,007), а частка відповіді на антигіпертензивну терапію була в них у 1,44 раза вищою (p=0,001) (van Bortel L.M. et al., 2008).

Порівняно з іншими ББ небіволлол має низку переваг. Так, цей препарат покращує якість сну та рідше спричиняє еректильну дисфункцію, імовірно, в зв'язку зі здатністю підвищувати біодоступність оксиду азоту (Weiss R., 2006; Toblli J.E. et al., 2012).

Наявні доклінічні та клінічні дані не показали, що небіволлол негативно впливає на еректильну функцію в пацієнтів з АГ (інструкція для медичного застосування препарату Небілет®

UA/9136/01/01, наказ МОЗ України від 26.11.2018 № 2181, зі змінами від 11.11.2020 № 2595).

Небіволлолу притаманні найвища β_1/β_2 селективність, висока селективність до серцевих β_1 -адренорецепторів порівняно з іншими ББ і відсутність значущого впливу на α -адренорецептори. Ці характеристики в поєднанні з NO-залежними ефектами забезпечують цьому ББ кращий гемодинамічний вплив, відмінний профіль безпеки та додаткову вазопрогноторну дію (Coats A., Jain S., 2017).

Звертаємо увагу лікарів, що більшість результатів міжнародних досліджень отримані на оригінальному небіволлолу,

який в Україні представлено препаратом Небілет® (компанія «Берлін-Хемі АГ», Німеччина). Небілет® може призначатися у вигляді монотерапії (відповідно до показань до такої тактики лікування) або як компонент комбінованої антигіпертензивної терапії на будь-якому етапі лікування. Існує також комбінований препарат Небілет® плюс – поєднання небіволлолу (5 мг) із гідрохлортиазидом (12,5 мг), який може застосовуватися як стартова терапія або призначатися у випадку невдачі застосування іншої подвійної комбінації.

Підготувала Лариса Стрільчук



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

Небілет®

небіволлол

ПОКАЗАННЯ –

- ✓ Артеріальна гіпертензія¹
- ✓ Хронічна серцева недостатність¹
- ✓ Хронічна ішемічна хвороба серця¹

Кардіопротекторні ефекти небіволлолу можуть бути особливо корисними для лікування ІХС та ХСН завдяки збереженню коронарного резерву^{2,3}

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НЕБІЛЕТ®¹

Склад: 1 таблетка містить небіволлолу (у вигляді небіволлолу гідрохлориду) 5 мг

Показання. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. Лікування хронічної серцевої недостатності легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості хворих віком від 70 років. Лікування симптоматичної, хронічної ішемічної хвороби серця. **Противпоказання.** Печінкова недостатність, порушення функції печінки, гостра серцева недостатність, епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом, синдром слабкості синусового вузла; АВ-блокади II–III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші. **Спосіб застосування та дози.** Артеріальна гіпертензія: 1 таблетка (5 мг) на добу. Для пацієнтів віком понад 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. Хронічна серцева недостатність.

Лікування слід починати з повільного титрування дози з 1,25 мг до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небіволлолу 1 раз на добу. Хронічна ішемічна хвороба серця. Лікування слід починати із поступового підвищення дози до визначення підтримуючої оптимальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1–2 тижні залежно від переносимості з 1,25 мг до 2,5 мг, потім до 5 мг, а потім 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небіволлолу один раз на добу. **Побічні реакції:** головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, брадикардія, АВ-блокада та інші. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 18.05.2023, наказ № 925.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 18.05.2023, наказ № 925.

2. Toblli J.E. et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc Health Risk Manag. 2012; 8: 151160.

3. Erdogan D. et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart. 2007;93:319324.

UA_Neb_03_2023_V1_Visual. Підписано до друку 21.08.2023.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Рекомендації ESH-2023 щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Частина 1. Патолофізіологія, класифікація та діагностика

Уперше рекомендації щодо ведення артеріальної гіпертензії (АГ) Європейського товариства гіпертензії (ESH) побачили світ рівно 20 років тому з ініціативи професора Альберто Занкетті. Він вважав, що європейські експерти мають висловити свою думку щодо діагностики та лікування цього вкрай актуального захворювання, а не продовжувати посилаючись на рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO), Міжнародного товариства гіпертензії (ISH) чи наукових товариств США. І ця робота під керівництвом професора Занкетті була проведена не дарма. Настави ESH стали п'ятою найцитованішою роботою в світі в усіх галузях досліджень і найціннішою в сфері медицини. Оскільки наука не стоїть на місці, особливо в галузі вивчення проблеми АГ, ESH періодично оновлює рекомендації. У цьому огляді знайомимо читачів із ключовими змінами 2023 року та основними положеннями настанови щодо патолофізіології, класифікації, діагностики АГ; у наступних номерах зосередимося на лікуванні.

Рекомендації	Клас рекомендації	Рівень доказовості
Визначення категорій артеріального тиску (АТ), ступенів і стадій АГ за офісним рівнем АТ		
Рекомендується класифікувати АТ як оптимальний, нормальний, високий нормальний та АГ 1, 2 або 3 ступеня відповідно до офісного рівня АТ	I	C
Крім ступенів АГ, які базуються на рівні АТ, рекомендується виокремлювати танож 1, 2 і 3 стадії АГ. Стадія 1: неускладнена АГ без ураження органів-мішеней, діабету, серцево-судинних захворювань (ССЗ) і хронічної хвороби нирок (ХХН) ≥ 3 стадії. Стадія 2: наявність ураження органів-мішеней, цукрового діабету або ХХН 3 стадії. Стадія 3: наявність ССЗ або ХХН 4 або 5 стадії	I	C
Оцінка ризику при АГ за допомогою SCORE2 і SCORE2-OP		
Оцінка серцево-судинного ризику за допомогою систем SCORE2 і SCORE2-OP рекомендована пацієнтам з АГ, які ще не мають високого чи дуже високого ризику через установлені ССЗ або ХХН, тривалий або ускладнений цукровий діабет, тяжкі ураження органів-мішеней (наприклад, гіпертрофія лівого шлуночка) чи значно виражений 1 фактор ризику (наприклад, гіперхолестеринемія, альбумінурія)	I	B
Скринінг АГ		
Виявлення випадків АГ або опортуністичний скринінг на АГ рекомендований усім дорослим	I	C
Регулярні вимірювання АТ рекомендуються дорослим віком >40 років або раніше пацієнтам із групи високого ризику	I	C
В осіб без АГ інтервали для повторного вимірювання АТ мають бути заплановані залежно від рівня АТ, ризику гіпертензії та серцево-судинного ризику. Пацієнтам із високим ризиком рекомендується щорічне спостереження	I	C
Прилади для вимірювання АТ		
Автоматичні електронні тонометри з манжеткою на плече рекомендуються для офісного та позаофісного вимірювання АТ (удомі й амбулаторно)	I	B
Гібридні ручні аускультативні пристрої з ріднокристалічним або світлодіодним дисплеєм, секундоміри із цифровим зворотним відліком чи ударостійкі aneroidні тонометри можуть використовуватися для офісного вимірювання АТ, якщо автоматизовані пристрої недоступні	I	B
Слід використовувати лише належно валідовані пристрої (www.stridebp.org)	I	B
Пристрої для вимірювання АТ без манжети не слід використовувати для оцінки або лікування АГ у клінічній практиці	III	C
Офісні вимірювання АТ		
Для діагностики АГ рекомендовано офісне вимірювання АТ, оскільки це єдиний метод, на якому ґрунтується оцінка ризику, пов'язаного з АГ, переваги антигіпертензивного лікування, а також пов'язані з лікуванням порогові значення й цілі АТ	I	A
Офісне вимірювання АТ слід проводити в стандартизованих умовах з використанням стандартного протоколу вимірювання. Необхідно провести потрібне вимірювання, а середнє значення двох останніх є репрезентативним значенням	I	C
Рекомендується діагностувати АГ після щонайменше 2 окремих візитів до лікаря (протягом 4 тиж), якщо офісний АТ не свідчить про АГ 3 ступеня ($\geq 180/110$ мм рт. ст.) або немає симптомів, пов'язаних з АГ, ознак ураження органів-мішеней чи ССЗ	I	C
Під час першого візиту слід виміряти АТ на обох руках. Постійна різниця систолічного АТ між руками $>15-20$ мм рт. ст. свідчить про атероматозне захворювання та пов'язане з підвищеним серцево-судинним ризиком. Усі подальші вимірювання необхідно проводити на руці з найвищим показником АТ	I	C
Позаофісне вимірювання АТ є джерелом корисної інформації, пов'язаної з АТ, до та під час лікування, тому рекомендується отримати додаткову інформацію про значення АТ за допомогою амбулаторного, домашнього моніторингу чи обох (за можливості)	I	C
Домашній моніторинг АТ		
Домашній моніторинг АТ рекомендований на додаток до офісного вимірювання АТ для покращення прогнозування серцево-судинного ризику через кращу відтворюваність і прогностичну цінність, ніж в офісного вимірювання, хоча дані рандомізованих контрольованих досліджень щодо покращення результатів лікування відсутні	II	B
Домашній моніторинг АТ рекомендується для ідентифікації гіпертензії білого халата чи маскованої гіпертензії	I	B
Домашній моніторинг АТ рекомендується для тривалого спостереження за лікованою гіпертензією, оскільки це покращує контроль АТ, особливо в поєднанні з навчанням і консультуванням	I	B
Домашній моніторинг АТ потрібно виконувати за допомогою автоматизованих моніторів АТ із манжеткою на плече, валідованих відповідно до встановленого протоколу (www.stridebp.org)	I	C
Домашній АТ слід контролювати протягом 7 (не менше 3) днів із подвійним ранковим (з інтервалом в 1 хв) і вечірнім вимірюванням перед відвідуванням лікаря. Середній домашній АТ має бути розрахований після відкидання показань 1-го дня	I	C
Амбулаторний моніторинг АТ (АМАТ)		
АМАТ рекомендовано на додаток до офісного вимірювання АТ для покращення прогнозування серцево-судинного ризику завдяки кращій відтворюваності та прогностичній цінності, ніж в офісного вимірювання, хоча дані рандомізованих контрольованих досліджень щодо покращення результатів лікування відсутні	II	B
АМАТ рекомендується для ідентифікації гіпертензії білого халата, маскованої гіпертензії та фенотипів нічного підвищення АТ. Може знадобитися повторний АМАТ, оскільки ці фено типи мають обмежену відтворюваність	I	B
Для діагностики справжньої резистентної гіпертензії варто використовувати АМАТ	I	B
АМАТ необхідно виконувати за допомогою автоматизованих моніторів АТ із манжеткою на плече, валідованих відповідно до встановленого протоколу (www.stridebp.org)	I	C
Рекомендована частота вимірювань становить 20 хв удень і вночі, щоб мінімізувати ризик пропуску денних або нічних епізодів	I	C

Що нового в рекомендаціях ESH-2023?

Хоча в оновлених настановах немає серйозних сюрпризів, але існує чимало доповнень та деяких змін.

Насамперед значну увагу приділено вимірюванню АТ із детальнішим алгоритмом, ніж раніше. Наполегливо рекомендується використовувати (за можливості) домашнє і амбулаторне моніторування АТ, що покращує прогнозування ризику щодо ураження органів-мішеней та серцево-судинних подій порівняно з офісним вимірюванням АТ.

У нових рекомендаціях цільовий рівень АТ для загальної популяції пацієнтів з АГ залишився без змін – $<140/80$ мм рт. ст. для більшості пацієнтів. Однак у новому документі зазначається, що слід докладати зусиль для досягнення діапазону $120-129/70-79$ мм рт. ст., але лише якщо лікування добре переноситься, щоб уникнути ризику його припинення.

Досить суттєвою зміною є уточнення місця β -блокаторів в алгоритмах лікування АГ. Раніше β -блокатори не вважалися антигіпертензивними засобами першого вибору, але зараз їх позиціонують як препарати, які можна використовувати на будь-якому етапі алгоритму лікування АГ, якщо є показання або інші умови, за яких вони вважаються корисними.

У цьогорічній настанові запровадили новий термін – «справжня резистентна гіпертензія», що визначається як САТ ≥ 140 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. за наявності таких умов:

- пацієнт приймає максимальні рекомендовані та переносимі дози 3 препаратів, що містять блокатор ренін-ангіотензинової системи (інгібітор АПФ або БРА), блокатор кальцієвих каналів, тiazидний / тiazидоподібний діуретик;
- неадекватний контроль АТ підтверджено амбулаторним (бажано) або домашнім моніторингом;
- були виключені різні причини псевдорезистентної (насамперед поганий комплаєнс) і вторинної гіпертензії.

За оцінками експертів, лише $\approx 5\%$ пацієнтів мають справжню резистентну гіпертензію. Для цих хворих рекомендуються 2 підходи до лікування.

Для тих, хто не має прогресувального захворювання нирок (швидкість клубочкової фільтрації >40 мл/хв), можна розглянути денервацію нирок (нова рекомендація). Для пацієнтів із прогресувальною хворобою нирок можна розглянути комбінований діуретичний підхід (хлорталідон і петльовий діуретик) у світлі результатів нещодавнього дослідження CLICK.

І нарешті, до настанов 2023 року було включено такі нові теми: АГ у зв'язку з COVID-19 та онкогіпертензією.

Патолофізіологія АГ

АГ розподіляють на первинну (її також називають есенціальною) і вторинну форми. Вторинна гіпертензія виникає унаслідок певних причин і може бути виявлена лише в незначній частці пацієнтів. Первинну АГ має більшість хворих, а її розвиток – результат складної взаємодії генетичного фону, факторів навколишнього середовища, процесу старіння (рис. 1).

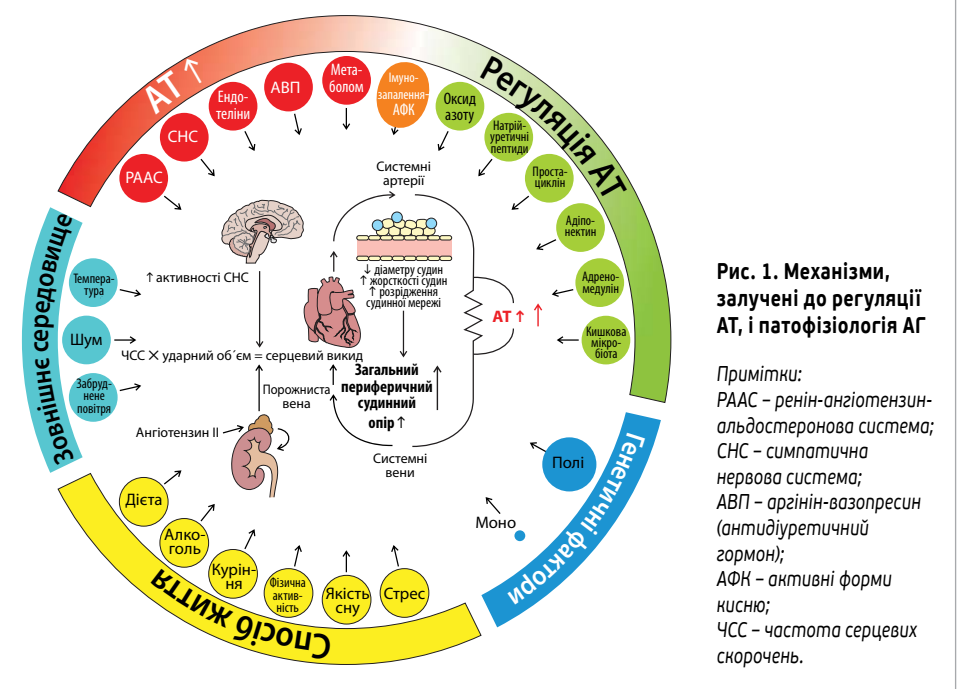


Рис. 1. Механізми, залучені до регуляції АТ, і патолофізіологія АГ

Примітки:
 РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система;
 СНС – симпатична нервова система;
 АВП – аргінін-вазопресин (антидіуретичний гормон);
 АФК – активні форми ксисно;
 ЧСС – частота серцевих скорочень.

Визначення та класифікація АГ

На підставі наявних доказів визначення АГ залишається незмінним порівняно з попередніми настановами. АГ діагностується на основі повторних офісних показників САТ ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. Однак у настанові наголошено на тому, що існує певний зв'язок між АТ і ризиком ССЗ або летальних ниркових подій, починаючи з офісного САТ >115 мм рт. ст. і ДАТ >75 мм рт. ст.

Класифікація офісного рівня АТ і ступенів АГ також залишається незмінною порівняно з попередніми рекомендаціями (табл.).

Категорія АТ / ступінь АГ	САТ (мм рт. ст.)	ДАТ (мм рт. ст.)
Оптимальний	<120	та <80
Нормальний	120-129	та 80-84
Високий нормальний	130-139	та/або 85-89
АГ 1 ступеня	140-159	та/або 90-99
АГ 2 ступеня	160-179	та/або 100-109
АГ 3 ступеня	≥ 180	та/або ≥ 110
Ізольована систолічна гіпертензія*	≥ 140	та <90
Ізольована діастолічна гіпертензія*	<140	та ≥ 90

Примітки: категорія АТ визначається найвищим рівнем АТ (САТ або ДАТ); * ступінь ізольованої систолічної чи діастолічної гіпертензії оцінюється як 1, 2, 3 відповідно до значень САТ і ДАТ у зазначених діапазонах; така сама класифікація використовується для підлітків віком ≥ 16 років.

На додаток до ступенів АГ, які базуються на значеннях АТ, розрізняють стадії захворювання:

- стадія 1: неускладнена АГ (без ураження органів-мішеней, установленого ССЗ або ХХН ≥ 2 стадії);
- стадія 2: наявність ураження органів-мішеней, ХХН 3 ступеня або цукрового діабету;
- стадія 3: встановлене ССЗ або ХХН 4 або 5 стадії.

Серцево-судинний ризик залежно від ступеня та стадії гіпертонічної хвороби

Існує чіткий зв'язок між підвищенням АТ і ризиком ССЗ та ХХН (рис. 2). Це стосується всіх вікових та етнічних груп. Установлено, що для кожного підвищення офісного САТ на 20 мм рт. ст. або офісного ДАТ на 10 мм рт. ст. ризик летальної ІХС або інсульту подвоюється. Крім того, АГ часто пов'язана з іншими факторами ризику, включаючи дисліпідемію, порушення толерантності до глюкози та цукровий діабет 2 типу, що додатково підвищує ризик ССЗ. Оцінка загального серцево-судинного ризику рекомендована для кожного пацієнта з АГ, оскільки це важливо для вибору лікування.

Стадія АГ	Інші фактори ризику, ураження органів-мішеней, ССЗ або ХХН	АТ, мм рт. ст.			
		високий нормальний САТ 130-139 ДАТ 85-89	ступінь 1 САТ 140-159 ДАТ 90-99	ступінь 2 САТ 160-179 ДАТ 100-109	ступінь 3 САТ ≥ 180 ДАТ ≥ 110
Стадія 1	відсутні інші фактори ризику	низький ризик	низький ризик	помірний ризик	високий ризик
	1 або 2 фактори ризику	низький ризик	помірний ризик	від помірнього до високого ризику	високий ризик
	≥ 3 фактори ризику	від низького до помірнього ризику	від помірнього до високого ризику	високий ризик	високий ризик
Стадія 2	ураження органів-мішеней, ХХН 2 стадії або цукровий діабет	від помірнього до високого ризику	високий ризик	високий ризик	дуже високий ризик
Стадія 3	встановлене ССЗ або ХХН ≥ 4 стадії	дуже високий ризик	дуже високий ризик	дуже високий ризик	дуже високий ризик

Примітки:

Вік	<50 років	60-69 років	≥ 70 років
Відсутність факторів ризику	<2,5%	<5%	<7,5%
1 фактор ризику	від 2,5 до <7,5%	від 5 до <10%	від 7,5 до <15%
≥ 2 фактори ризику	$\geq 7,5\%$	$\geq 10\%$	$\geq 15\%$

Рис. 2. Серцево-судинний ризик залежно від ступеня та стадії АГ

Основні правила вимірювання АТ

Рекомендації щодо вимірювання АТ наведено на рисунку 3.

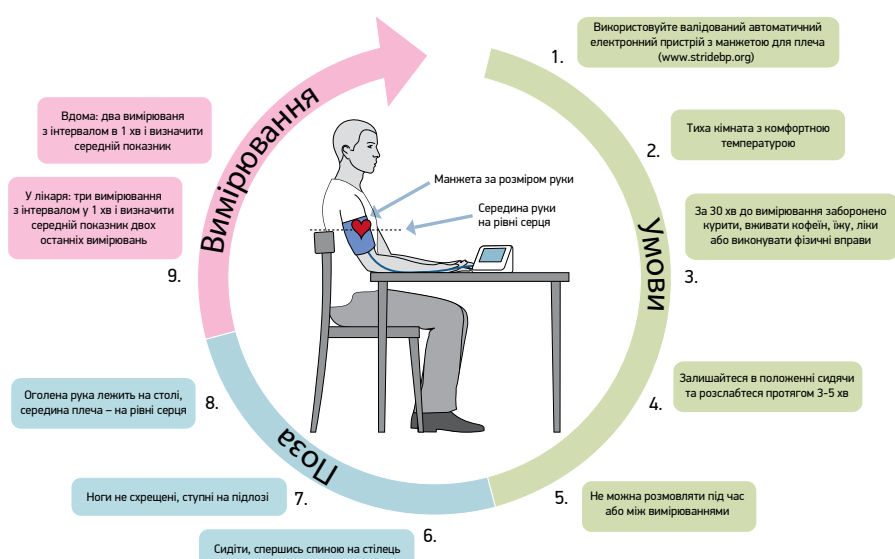


Рис. 3. Рекомендації щодо вимірювання АТ

Кращим вибором є пристрій, який автоматично проводить вимірювання 3 рази. Вибір відповідного розміру манжети має вирішальне значення для точного вимірювання АТ: манжета меншого розміру завищує АТ, а більшого – занижує. Під час першого візиту вимірюйте АТ на обох руках.

Домашній та амбулаторний моніторинг АТ

Клінічні показання до домашнього чи амбулаторного моніторингу АТ
Стани, за яких гіпертонія білого халата є поширенішою, наприклад: <ul style="list-style-type: none"> • АГ 1 ступеня при офісному вимірюванні АТ; • виражене офісне підвищення АТ без ураження органів-мішеней.
Стани, за яких маскована АГ є поширенішою, наприклад: <ul style="list-style-type: none"> • високий нормальний офісний АТ; • нормальний офісний АТ в осіб з ураженням органів-мішеней або з високим загальним серцево-судинним ризиком.
В осіб, які вже отримують лікування для: <ul style="list-style-type: none"> • підтвердження неконтрольованої та справжньої резистентної гіпертензії; • оцінки 24-годинного контролю АТ (особливо в пацієнтів із високим ризиком); • оцінки симптомів, що свідчать про гіпотензію (особливо в літніх пацієнтів)
Підозра на постуральну або постпрандіальну гіпотензію в пацієнтів, котрі отримують лікування
Перебільшена реакція АТ на фізичне навантаження
Значна варіабельність офісних вимірювань АТ
Специфічні показання для АМАТ замість домашнього моніторингу АТ: <ul style="list-style-type: none"> • оцінка нічного АТ і статусу падіння (наприклад, апное сну, ХХН, діабет, ендокринна гіпертензія або вегетативна дисфункція); • пацієнти, які не здатні чи не бажають виконувати домашній моніторинг або занепокоєні достовірністю самостійного вимірювання; • вагітність
Специфічні показання для домашнього моніторингу АТ замість АМАТ: <ul style="list-style-type: none"> • тривале спостереження за пацієнтами, які отримують лікування, для покращення прихильності до лікування та контролю АГ; • хворі, котрі не бажають виконувати АМАТ або відчувають значний дискомфорт під час запису
Показання для повторного позаофісного моніторингу АТ (домашнього чи амбулаторного): <ul style="list-style-type: none"> • підтвердження гіпертензії білого халата або маскованої гіпертензії в осіб, які не отримували лікування чи отримують лікування

Оцінка ураження органів-мішеней, опосередкованого АГ

Тести	Мета
Базові скринінгові тести рекомендовані всім пацієнтам з АГ	
ЕКГ у 12 відведеннях	Вимірювання серцевої та атріовентрикулярної провідності, виявлення серцевих аритмій, ішемії та інфаркту міокарда, скринінг на гіпертрофію лівого шлуночка
Співвідношення альбумін / креатинін у сечі	Виявлення ХХН та визначення стадії
Сироватковий рівень креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації	Виявлення ХХН і визначення стадії
Розширений скринінг	
Ехокардіографія	Оцінка структури та функції шлуночків і лівого передсердя, виявлення захворювання клапанів, визначення діаметра кореня аорти, виявлення аневризми висхідної аорти
Швидкість проходження пульсової хвилі артеріями (сfPWV або baPWV)	Оцінка жорсткості аорти / великих артерій
УЗД сонної артерії	Визначення товщини інтими-медіа сонної артерії, виявлення бляшок і стенозу
Сканування кальцію коронарної артерії	Визначення наявності та ступеня кальцифікації у коронарних артеріях для прогнозування ризику коронарних подій
УЗД черевної аорти	Скринінг аневризми аорти
УЗД нирок	Оцінка розміру та структури нирки, виявлення реноваскулярних захворювань, визначення ниркового резистивного індексу (методом спектральної доплерографії)
Спектральна доплерографія	Діагностика реноваскулярних захворювань і визначення ниркового резистивного індексу
Щиколотково-плечовий індекс	Скринінг захворювання артерій нижніх кінцівок
Оцінка мікроциркуляторного русла сітківки	Виявлення мікросудинних змін
Тестування когнітивних функцій (шкали MMSE, MoCA)	Скринінг ранніх стадій деменції
Візуалізація головного мозку (КТ, МРТ)	Виявлення структурних ушкоджень мозку

За матеріалами: 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens. 2023 Jun 21.

Підготувала **Наталія Александрук**

Резистентна артеріальна гіпертензія: Від підозри до оптимізації терапії



Більшість пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) не досягають рекомендованих цільових показників артеріального тиску (АТ). Це відбувається з різних причин: пропуски прийому препаратів, відсутність у пацієнта мотивації до зміни способу життя, розвиток вторинної АГ, неправильне вимірювання АТ. Лише за виключення цих чинників можна говорити про істинну резистентність гіпертензії до лікування. На практиці важливо своєчасно розпізнати резистентну АГ, щоб перейти від стандартів першої лінії до резервних індивідуалізованих стратегій, які допоможуть вивести пацієнта із зони високого серцево-судинного ризику [1]. В цьому огляді зібрано дані про епідеміологію, фактори ризику, діагностику та лікування резистентної гіпертензії згідно з останніми експертними настановами, а також представлено поетапний алгоритм досягнення цільового АТ.

Визначення та цільові рівні

Згідно із чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) [2], гіпертензію вважають резистентною до лікування, якщо не вдається знизити офісні значення систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) до <140 та/або <90 мм рт. ст. попри рекомендовану терапію, яка має включати відповідні заходи щодо способу життя та лікування оптимальними чи найкраще переносимими дозами ≥ 3 препаратів, – діуретика, інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину (БРА), блокатора кальцієвих каналів (БКК).

Рекомендації Американської колегії кардіологів (ACC) і Американської кардіологічної асоціації (АНА) (2017) [3] визначають гіпертензію як САТ ≥ 130 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. Резистентну гіпертензію експерти ACC/АНА визначають як АТ, який перевищує норму, незважаючи на те що пацієнт приймає щонайменше 3 препарати з різними механізмами дії. Водночас усі ліки призначені в максимально переносимих дозах і включають дигідропіридинний БКК тривалої дії, інгібітор АПФ або БРА та діуретик.

Окрім того, виокремлюють поняття псевдорезистентності та очевидно резистентної АГ.

Псевдорезистентність – це субоптимальний контроль АТ, який є вторинним через недотримання режиму лікування, ефект білого халата чи неналежну техніку вимірювання. На практиці це може стати найпоширенішими причинами недосягнення цільового АТ.

Очевидно резистентна до лікування гіпертензія – це термін, який використовується в епідеміологічних дослідженнях для позначення випадків, коли пацієнти відповідають критеріям резистентної гіпертензії, але мають неперевірену прихильність чи дозування ліків або не проходили моніторингу АТ поза офісом, щоб виключити ефект білого халата.

Незважаючи на відмінності в цільових рівнях АТ, європейські та американські експерти сходяться на думці, що резистентна АГ є загрозливим станом і прирівнюється до високого серцево-судинного ризику. Резистентна АГ пов'язана з гіршими клінічними наслідками (особливо з несприятливими наслідками для нирок), закономірним зростанням серцево-судинної захворюваності та смертності [1]. У дослідженні за участю 10001 пацієнта явно резистентна до лікування гіпертензія була пов'язана з вищою на 64% частотою комбінованої серцево-судинної кінцевої точки, яка включала фатальну ішемічну хворобу серця, нефатальний інфаркт міокарда, зупинку серця та інсульт [4].

Цьогоріч опубліковано чорновий варіант нових рекомендацій ESH із лікування АГ, офіційне оприлюднення яких заплановано на 2024 рік. У нових рекомендаціях визначення резистентної АГ не змінилося, але додано важливі роз'яснення щодо поширеності цього стану в популяції, факторів ризику і потенційних наслідків [5].

Поширеність резистентної гіпертензії варіює, за даними різних досліджень, від 5 до 30% серед лікованих пацієнтів.

Її складно оцінити кількісно через вплив низьких факторів:

- 1) клінічних умов та критеріїв відбору (наприклад, загальна популяція, третинний консультаційний центр, клінічне випробування);
- 2) застосування різних класів і доз антигіпертензивних препаратів (АГП);
- 3) виключення або утримання пацієнтів, які не дотримуються лікування;
- 4) методу вимірювання АТ;
- 5) визначення цільового рівня АТ (140/90 чи 130/80 мм рт. ст.).

Проте після застосування вищезазначених суворих критеріїв відбору виключення некомплаєнтних пацієнтів, а також хворих із нормальними значеннями АТ поза офісом, виважена оцінка поширеності резистентної АГ становить $\approx 5\%$ від загальної популяції гіпертоніків. Саме цих пацієнтів слід вважати такими, що мають фенотип справжньої резистентної гіпертензії [5].

У деяких груп хворих поширеність резистентної АГ може бути набагато вищою. Так, резистентна гіпертензія найбільше поширена в пацієнтів із пізньою хронічною хворобою нирок (ХХН), що пов'язано з тісним залученням судин ниркової паренхіми до гіперактивації пресорних механізмів. Із 3612 пацієнтів, які брали участь у когортному дослідженні хронічної ниркової недостатності, 85,7% мали діагностовану АГ під час початкового візиту. Менше половини (46,1%) мали АТ <130/80 мм рт. ст. [6].

Серед демографічних і клінічних факторів, що сприяють розвитку резистентної АГ,

експерти ESC виокремлюють ожиріння (або значне збільшення маси тіла), надмірне вживання алкоголю, високе споживання натрію, прогресувальний атеросклероз, а також літній вік, чоловічу стать, низький дохід, депресію, високі значення АТ при першому встановленні діагнозу АГ [5].

Патофізіологія справжньої резистентної гіпертензії включає взаємодію між декількома нейрогуморальними факторами, як-от підвищення рівня альдостерону, ендотеліну-1, вазопресину, а також посилення симпатичної активності. Ці фактори сприяють переважанню об'ємом і натрієм, збільшенню опору периферичних судин, артеріальної жорсткості та розвиненішому ураженню органів-мішеней. Через це пацієнти з резистентною гіпертензією мають вищий ризик розвитку ХХН і передчасних серцево-судинних подій [5].

Лікування резистентної гіпертензії

Багатофакторний підхід до лікування резистентної гіпертензії, представлений на рисунку, включає поєднання модифікації способу життя, фармакотерапії та лікування супутніх захворювань [1].

Серед заходів корекції способу життя важливе місце посідає харчування. Пацієнтам слід рекомендувати діету DASH (дієтичний підхід до подолання гіпертензії), яка передбачає низький уміст натрію (>5 г кухонної солі на день) та збагачення раціону фруктами, овочами, молочними продуктами з низьким умістом жиру [7].

Оптимізація антигіпертензивної терапії розпочинається з виявлення супутніх захворювань, які потребують призначення препаратів першої лінії (якщо вони ще не були призначені) за переконливими показаннями. Наприклад, додавання β -блокатора може бути показано при серцевій недостатності, інфаркті міокарда в анамнезі чи розширенні аорти [1].

Фармакологічний підхід до резистентної гіпертензії передбачає, що пацієнт уже приймає щонайменше 3 препарати першої лінії, кожен з яких відрізняється за механізмом дії, у максимально переносимих дозах, а саме:

- інгібітор АПФ або БРА (БРА можуть краще переноситися, ніж інгібітори АПФ);
- дигідропіридинний БКК тривалої дії;
- діуретик.

У хворих зі збереженою клубочковою фільтрацією кращими діуретиками першого ряду є хлорталідон або індапамід через їхній довший період напіввиведення і сильніший антигіпертензивний ефект порівняно з гідрохлортіазидом [8]. У пацієнтів із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м² кращими є петльові діуретики. Торасемід може застосовуватися 1 р/день, але петльові діуретики короткої дії, як-от фуросемід або буметанід, необхідно дозувати щонайменше 2 р/день [1, 3]. Нещодавно за результатами рандомізованого контрольованого дослідження [9] продемонстровано, що хлорталідон також зберігає ефективність у пацієнтів із ШКФ від 15 до 30 мл/хв/1,73 м².

Якщо АТ усе ще не контролюється за максимально переносимою терапією цими 3 препаратами, експерти ACC/АНА рекомендують антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон або еплеренон) як препарат четвертої лінії [1, 3]. Дослідження PATHWAY-2 продемонструвало, що спіронолактон був кращим у зниженні АТ порівняно з біспрололом (β -блокатором) або доксазозином (α -блокатором) як додаткова терапія в пацієнтів із резистентною гіпертензією, які вже приймали 3 препарати для зниження АТ [9].

Додавання інших засобів має ґрунтуватися на індивідуальних факторах. Судинорозширювальні β -блокатори (лабеталол, карведилол, небіволлол, біспролол) можуть бути варіантом п'ятої лінії. Інші варіанти включають препарати центральної дії. Відповідно до рекомендацій АНА, якщо АТ усе ще не досягає мети, можна розпочати застосування гідралазину (з початкової дози 25 мг 3 р/день) з додаванням нітрату за наявності серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду [1, 3].

ESC надає схожі рекомендації щодо вибору четвертої-п'ятої лінії АГП [2, 5]. Якщо спіронолактон та інші АМР не переносяться або протипоказані (тобто при ХХН 4 стадії, ШКФ <30 мл/хв), як альтернативу можна використовувати біспролол (5-10 мг/добу), доксазозин пролонгованого вивільнення (4-8 мг/добу) або препарат центральної дії. Однак біспролол і доксазозин знижували АТ менш ефективно, ніж спіронолактон у дослідженні PATHWAY-2, тоді як клонідин продемонстрував ефекти зниження АТ, схожі на такі спіронолактону в прямому

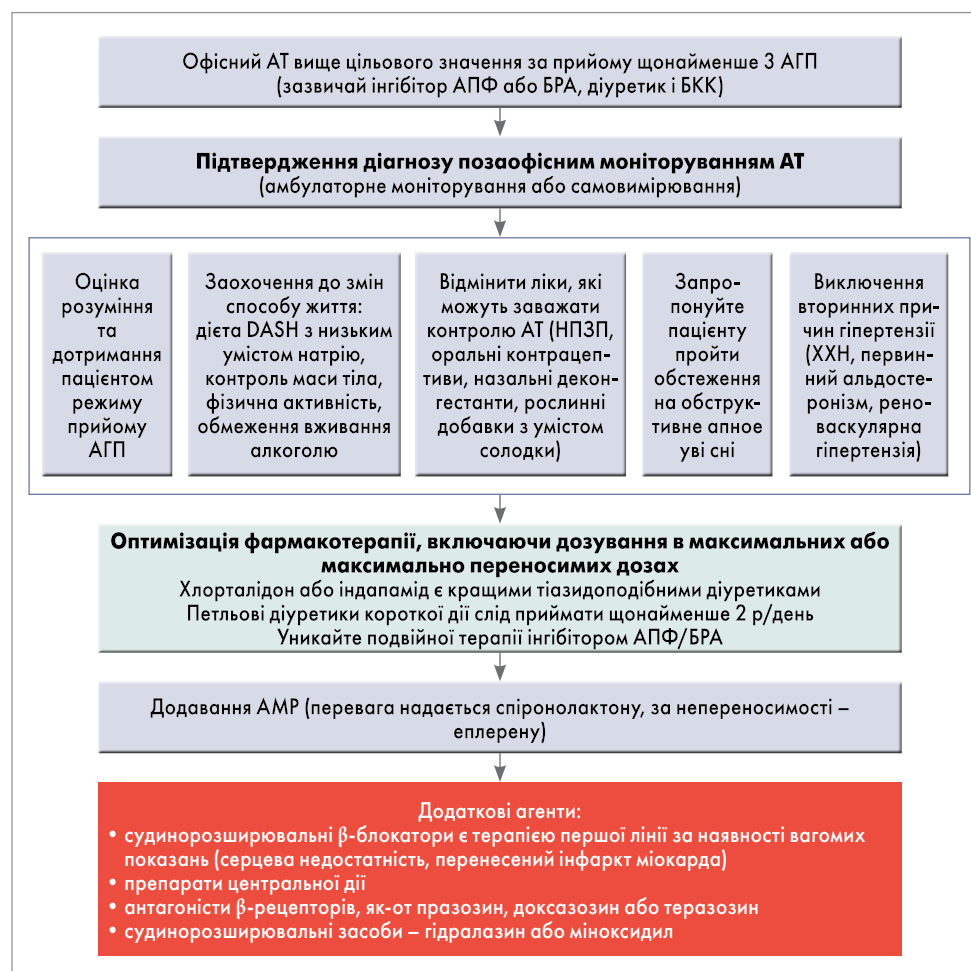


Рис. Алгоритм підтвердження діагнозу та лікування резистентної гіпертензії (адаптовано з J. Yahr et al.) [1]

Примітки: АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.

порівняльному відкритому дослідженні в пацієнтів із резистентною гіпертензією. Для уникнення частого перорального прийому та зниження ризику рикошету гіпертензії, що часто спостерігається за відміни клонідину, раціональним вибором є інший препарат центральної дії – моксонідин.

Моксонідин – оптимальний вибір АГП центральної дії

Моксонідин – селективний агоніст імідазолінових рецепторів II покоління. Ці рецептори знаходяться переважно в рostrальному відділі вентролатеральної ділянки довгастого мозку, що відіграє важливу роль у центральному контролі симпатичної нервової системи (СНС). Наслідком зв'язування моксонідину з імідазоліновими рецепторами є зниження активності СНС і зниження АТ [10].

У терапевтичному діапазоні доз 0,2-0,6 мг моксонідин знижує САТ на 20-30 мм рт. ст., ДАТ – на 10-20 мм рт. ст. Антигіпертензивна дія препарату розпочинається через 30 хв, досягає максимуму через 2-5 год і триває до 24 год. Найвираженіший антигіпертензивний ефект досягається через 3 тиж терапії [10].

Навні докази свідчать про те, що моксонідин ефективно знижує АТ порівняно з діуретиками, клонідином, БКК, інгібіторами АПФ і блокаторами α - та β -адренорецепторів. Але на відміну від препарату центральної дії I покоління (клонідину) припинення прийому моксонідину не загрожує синдромом відміни у вигляді рикошетної гіпертензії – АТ поступово повертається до початкового рівня [11]. Крім того, тривалість дії моксонідину дозволяє приймати його 1 р/день разом з іншими ліками, що сприяє прихильності пацієнтів до лікування.

У британському дослідженні TOPIC моксонідин продемонстрував високу частоту досягнення контролю АГ при застосуванні в монотерапії та в комбінації з іншими АГП [12]. Так, за монотерапії моксонідином у дозуванні 0,2-0,4 мг/добу контролю АТ досягли 52% хворих. За комбінованої терапії з гідрохлортиазидом (25 мг/добу), амлодипіном (5 мг/добу) чи еналаприлом найефективнішим виявилось поєднання із другим препаратом.

Окрім того, за результатами численних досліджень було продемонстровано, що моксонідин сприятливо впливає на метаболічні параметри. Метаболічний синдром (МС), цукровий діабет (ЦД) 2 типу та ожиріння є частими супутниками АГ і факторами ризику резистентної АГ. Наприклад, в учасників випробування NHANES, які мали індекс маси тіла ≥ 30 кг/м², спостерігався вдвічі вищий ризик розвитку резистентної або очевидної резистентної до лікування гіпертензії [13].

Спільним патогенетичним механізмом МС та АГ є гіперактивація СНС. Активація I₁-імідазолінових рецепторів під дією моксонідину знижує активність симпатичних нервів, завдяки чому послаблюються викид норадреналіну з адренергічних нейронів і виділення адреналіну з мозкової речовини надниркових залоз. Водночас моксонідин підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну й зменшує інсулінорезистентність, яка лежить в основі МС [14]. Зрештою, унікальна особливість моксонідину – здатність зменшувати масу тіла. В низці клінічних випробувань (MERSY, SAMUS, OBEZITA тощо) моксонідин застосовували в монотерапії або в комбінації у пацієнтів з АГ, ожирінням і МС, резистентністю до інсуліну [15-17]. У цих дослідженнях було доведено, що моксонідин на додачу до зниження АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) покращує метаболічний контроль, зокрема знижує масу тіла та поліпшує ліпідний профіль.

Нещодавно в дослідженні Karlafti та співавт. [18] підтвердили здатність моксонідину суттєво зменшувати симпатичну активність та додатково покращувати кардіометаболічні параметри, як-от АТ, ЧСС і ліпіди крові, а також сприяти зниженню маси тіла в хворих з АГ із нормальною та надлишковою масою тіла. Імовірним поясненням сприятливого

впливу моксонідину на ліпідний профіль може бути зниження рівнів нейропептиду Y (NPY). NPY – нейропептид, котрий бере участь у багатьох фізіологічних функціях, як-от вживання їжі та регуляція енергетичного балансу, реакція на стрес і вазоконстрикція. В периферичній нервовій системі він діє як регулятор симпатичного тону, зумовлюючи сильну вазоконстрикцію. Отже,

інгібування NPY може бути новим механізмом сприятливих кардіометаболічних ефектів моксонідину [18].

В Україні моксонідин європейського виробництва представлено фармацевтичною компанією «Вюрваг Фарма» під назвою Моксогама. Одна таблетка містить 0,2; 0,3 або 0,4 мг моксонідину, що дозволяє зручно титрувати дозу в межах вивченого терапевтичного діапазону.

Лікування слід розпочинати з найнижчої дози моксонідину – 0,2 мг/добу. Якщо терапевтичний ефект недостатній, через 3 тиж дозу можна збільшити до 0,4 мг. Таку дозу можна приймати за 1 раз (уранці) чи розподілити на 2 прийоми (вранці та ввечері). Якщо протягом подальших 3 тиж результати незадовільні, дозу можна збільшити до максимальної – 0,6 мг, яку слід приймати в 2 прийоми.

Висновки

- ▶ Істинна резистентна гіпертензія – це недосягнення цільових рівнів АТ попри оптимальну рекомендовану терапію щонайменше 3 препаратами, один з яких – діуретик.
- ▶ У загальній популяції пацієнтів з АГ після виключення найпоширеніших причин недосягнення цільового АТ (наприклад, через низьку прихильність до лікування) резистентна гіпертензія займає менше 10%, але ці пацієнти потребують особливої уваги через високий ризик серцево-судинних катастроф.
- ▶ Селективний інгібітор імідазолінових рецепторів моксонідин (Моксогама) може розглядатися як ефективний АГП, зокрема для досягнення контролю при резистентній гіпертензії, коли 3 засоби першої лінії не надають достатнього ефекту. Моксонідин має передбачуваний профіль зниження АТ, зручний у застосуванні та добре переноситься. Позитивний вплив моксонідину на вуглеводний і ліпідний обмін робить його препаратом вибору для пацієнтів із коморбідними ЦД, МС, ожирінням.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Моксогама®

МОКСОНІДИН таблетки 0,2 мг • 0,3 мг • 0,4 мг | №30

ВАЖЛИВА СКЛАДОВА

У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АГ¹

- ▶ Зменшує вираженість мікроальбумінурії²
- ▶ Позитивний вплив на вуглеводний обмін^{3,4}
- ▶ Варіабельність дозування⁵



1. Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. Moxonidine: a review of indications for use in essential hypertension, Adis International Limited, Auckland, New Zealand 2007. 2. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc Drugs Ther 1998 Oct; 12:463-7. 3. Sanjuliani A.F., Genethu de Abreu V., Ueleros Braga J., et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients // Clin Basic Cardiol 2004; 7:19-25. 4. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // Hypertens Suppl 1999; 17: 5. Інструкція для медичного застосування препарату.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МОКСОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Антиадренергічні засоби з центральним механізмом дії. Склад: 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг або 0,4 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання: артеріальна гіпертензія. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Синдром слабкості синусового вузла або синусова блокада серця, брадикардія (менше 50 ударів за хвилину у стані спокою), Атриовентрикулярна блокада II або III ступеня, також ураження функції нирок. Ангіонервотичний набряк в анамнезі. Тяжкі захворювання печінки. Вагітність, період годування груддю. Моксогама® не рекомендується для лікування дітей та підлітків віком до 16 років. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Лікування слід розпочинати з найнижчої дози моксонідину – 0,2 мг. Якщо терапевтичний ефект недостатній, через три тижні дозу можна збільшити до 0,4 мг. Цю дозу можна приймати за один раз (вранці) або ділити на два прийоми (вранці та ввечері). Якщо протягом наступних трьох тижнів результати незадовільні, дозу можна збільшити максимум до 0,6 мг, приймати у два прийоми, вранці та ввечері. Разова доза 0,4 мг моксонідину та добова доза 0,6 мг моксонідину не повинні перевищуватися. Побічні ефекти. Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, сонливість і загальну слабкість/астенію. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, непритомність. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія. З боку органів зору та лобію: дзвін у вухах. З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж; ангіонервотичний набряк. З боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія). З боку світло-чутливої системи та сполучної тканини: біль у сні, біль у шиї. Легкі порушення: фесонізм, знервованість. Загальні порушення: астенія; набряк. Р.л. МОЗ України №UA/6103/01/01, UA/6103/01/02, UA/6103/01/03. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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



КАРДІО АГНІЛ ФОРТЕ

тепер в програмі
«ДОСТУПНІ ЛІКИ»



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №30¹

Роздрібна ціна	49,00 грн.
Держава відшкодує	34,51 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	14,49 грн.



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №100¹

Роздрібна ціна	164,15 грн.
Держава відшкодує	115,05 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	49,10 грн.

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. Антиагрегантні властивості збільшують час кровотечі. Саліцилова кислота (активний метаболіт ацетилсаліцилової кислоти) чинить протизапальну дію, а також впливає на процеси дихання, стан кислотно-лужного балансу та слизову оболонку шлунка. Саліцилати стимулюють дихання, головним чином здійснюючи пряму дію на кістковий мозок. Саліцилати здійснюють непрямий вплив на слизову оболонку шлунка шляхом інгібування її вазодилататорних та цитопротекторних простагландинів та підвищують ризик виникнення виразок. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Противпоказання.** Препарат Кардіомагніл Форте протипоказаний при таких станах / захворюваннях: відома або підозрювана гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) або до будь-якого компонента препарату, схильність до кровотеч (дефіцит вітаміну К, тромбоцитопенія, гемофілія), гострі пептичні виразки, ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень клубочкової фільтрації < 0,2 мл/с (10 мл/хв)), печінкова недостатність тяжкого ступеня, серцева недостатність тяжкого ступеня, III триместр вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** № UA/10141/01/02. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». 1. НАКАЗ № 1495 від 21 серпня 2023 року «Про затвердження Переліків лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 10 серпня 2023 року».

B. Clerici, M. Cattaneo, Італія

Фармакологічна ефективність та гастроінтестинальна безпека різних форм ацетилсаліцилової кислоти для кардіоваскулярної профілактики

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) незворотно пригнічує активність циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) у тромбоцитах, зменшуючи продукцію проагрегантного та вазоконстрикторного тромбоксану А2. Завдяки цьому ефекту АСК широко використовується як антитромботичний препарат для лікування і вторинної профілактики гострих коронарних синдромів та цереброваскулярних подій. Частим ускладненням тривалого лікування АСК є підвищений ризик шлунково-кишкових ускладнень: відчуття дискомфорту, ерозій/виразок слизової оболонки (СО) та кровотеч. Так, поширеність кровотеч із пептичних виразок в осіб, які отримують кардіоваскулярну профілактику низькими дозами АСК, є на 40-80% вищою, ніж на тлі плацебо. Тривале застосування АСК асоціюється також з ускладненнями з боку тонкого кишечника: численними петехіями, втратою ворсинок, ерозіями та виразками. З метою зниження гастроінтестинальної (ГІ) токсичності розроблено різні форми АСК, включаючи кишковорозчинні (КР) – укриті целюлозою, силіконом чи іншими неактивними інгредієнтами, а також буферизовані та з модифікованим вивільненням на ліпідній основі.

КР-АСК є часто застосовуваною формою, фармакокінетика та фармакодинаміка якої добре вивчені. Покриття таблеток запобігає усмоктуванню АСК у шлунку, що потенційно знижує ГІ-токсичність препарату, яку переважно приписують локальній дії препарату. Однак чіткі докази того, що КР-АСК є безпечнішою за звичайну (розчинну в шлунку) АСК, відсутні. Крім того, низка публікацій свідчить про те, що КР-АСК незадовільно всмоктується в кишечнику, отже, нездатна адекватно пригнічувати функції тромбоцитів.

Фармакокінетика різних форм АСК

Звичайна АСК усмоктується в шлунку, де низький рівень рН сприяє її абсорбції та захищає активну речовину від інактивзації. Своєю чергою, КР-АСК досягає тонкого кишечника, де вищий рН сприяє деацетилюванню, а не всмоктуванню АСК. Очікуваною є нижча біодоступність КР-АСК.

АСК швидко гідролізується до саліцилової кислоти кишковими, плазмовими та печінковими естеразами, тому її системна біодоступність становить лише 50%. Після перорального вживання 100 мг АСК здоровими особами час до досягнення максимальної концентрації АСК у плазмі крові становить 0,5 год для звичайної АСК та \approx 4-5 год для КР-АСК. Після всмоктування АСК ацетилює ЦОГ-1 тромбоцитів, про що свідчать пригнічення продукції тромбоксану В2 (стабільного метаболіту тромбоксану А2) та виявлення ацетилюваної ЦОГ-1 у тромбоцитах. Максимальне інгибування вироблення тромбоксану В2 спостерігається через 1-1,5 год після вживання звичайної АСК та лише через 6-8 год після вживання КР-АСК.

Фармакологічна та клінічна ефективність різних форм АСК

Найточніший метод вивчення чутливості/резистентності до АСК – визначення ступеня інгибування утворення тромбоксану А2 шляхом оцінки вмісту його метаболіта тромбоксану В2 в сироватці крові. Для профілактики тромбоксан-залежної активації тромбоцитів необхідно інгибувати утворення тромбоксану В2 щонайменше на 95%. Дослідження, які оцінювали відповідь на різні форми АСК цим методом, виявили недостатнє інгибування майже винятково при застосуванні КР-АСК.

Так, у дослідженні Maree та співавт. (2005) субоптимальне інгибування тромбоксану В2 спостерігалось в 44% пацієнтів з ішемічною хворобою серця, котрі отримували КР-АСК. У пацієнтів із високим рівнем тромбоксану В2 частіше спостерігалось недостатнє пригнічення агрегації тромбоцитів, але додавання АСК до зразків плазми цих хворих *in vitro* забезпечувало повне інгибування. Це доводить той факт, що причиною неадекватної відповіді була саме недостатня біодоступність КР-АСК. Предиктори поганої відповіді на КР-АСК – молодий вік і підвищена маса тіла. Та сама група дослідників підтвердила меншу ефективність КР-АСК порівняно зі звичайною в інгибуванні утворення тромбоксану В2 в здорових добровольців.

У дослідженні Grosser і співавт. (2013) відсутність відповіді на АСК, визначена як інгибування вироблення тромбоксану А2 менше ніж на 95%, спостерігалась у 29 і 7% осіб через 4 та 8 год відповідно після вживання КР-АСК, а також не була зафіксована в жодного учасника групи звичайної АСК.

В рандомізованому клінічному дослідженні за участю пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом незадовільна відповідь на АСК відзначалась у 52,8% учасників групи КР-АСК та в 15,8% учасників групи звичайної АСК. Слід зауважити, що в цьому випробуванні критерій відповіді на АСК був дуже суворим: пригнічення продукції тромбоксану В2 на >99%, що, імовірно, зумовило виявлення незадовільної відповіді в усіх групах учасників.

Гірша відповідь на КР-АСК порівняно зі звичайною АСК зафіксована і в пацієнтів з есенційною тромбоцитемією. У цій підгрупі хворих доцільно застосовувати звичайну АСК 1 р/12 год.

Фармакокінетичні дослідження підтвердили, що звичайній АСК та АСК із модифікованим вивільненням притаманні достовірно менший час до досягнення максимальної концентрації, вища максимальна концентрація та площа під кривою «концентрація – час» порівняно з КР-АСК, що свідчить про гірші показники всмоктування й біодоступності останньої.

Надати абсолютно точну інформацію щодо відмінностей між звичайною і КР-АСК у профілактиці кардіоваскулярних подій неможливо, оскільки безпосередні порівняння цих форм у високоякісних масштабних дослідженнях не проводилися, однак існують опосередковані докази, що КР-АСК може бути менш ефективною за звичайну.

Метааналіз Rothwell і співавт. (2018) з'ясував, що здатність низьких доз АСК зменшувати частоту серцево-судинних подій знижується паралельно збільшенню маси тіла. Цю закономірність зафіксовано для всіх форм АСК, але для осіб із масою тіла \geq 70 кг зниження ефективності препарату було найвираженішим у випадку застосування КР-форм або форм із відтермінованим вивільненням. З огляду на високу частку дорослих із масою тіла >70 кг для первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярних катастроф слід надавати перевагу звичайній АСК замість КР-АСК.

Ушкодження травного тракту та ГІ-кровотечі на тлі прийому різних форм АСК

Наслідки вживання звичайної АСК та КР-АСК для СО шлунково-кишкового тракту порівнювали під час низки досліджень. З'ясувалося, що лікування КР-АСК забезпечує меншу частоту виявлених ендоскопічно ушкоджень, особливо у випадку вживання високих доз АСК. Відмінностей за частотою уражень СО шлунка після вживання звичайної та буферизованої АСК виявлено не було. При застосуванні 325 мг/добу протягом 7 днів АСК із модифікованим вивільненням на ліпідній основі забезпечувала меншу кількість уражень СО шлунка, ніж звичайна, однак для точного встановлення безпеки цієї форми необхідні триваліші дослідження.

Багатоцентрове дослідження типу «випадок – контроль», проведене Kelly та співавт. (1996), було присвячено порівнянню впливу звичайної АСК, КР-АСК і буферизованої АСК у дозах <325 мг/добу на частоту виникнення кровотеч із верхніх відділів травного тракту. Відносний ризик таких кровотеч склав 2,6 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,7-4,0), 2,7 (95% ДІ 1,4-5,3) та 3,1 (95% ДІ 1,3-7,6) відповідно, тобто виявився найменшим для звичайної АСК. Автори дійшли висновку, що за такої незначної відмінності в локальній ГІ-токсичності чіткі переваги КР-АСК відсутні.

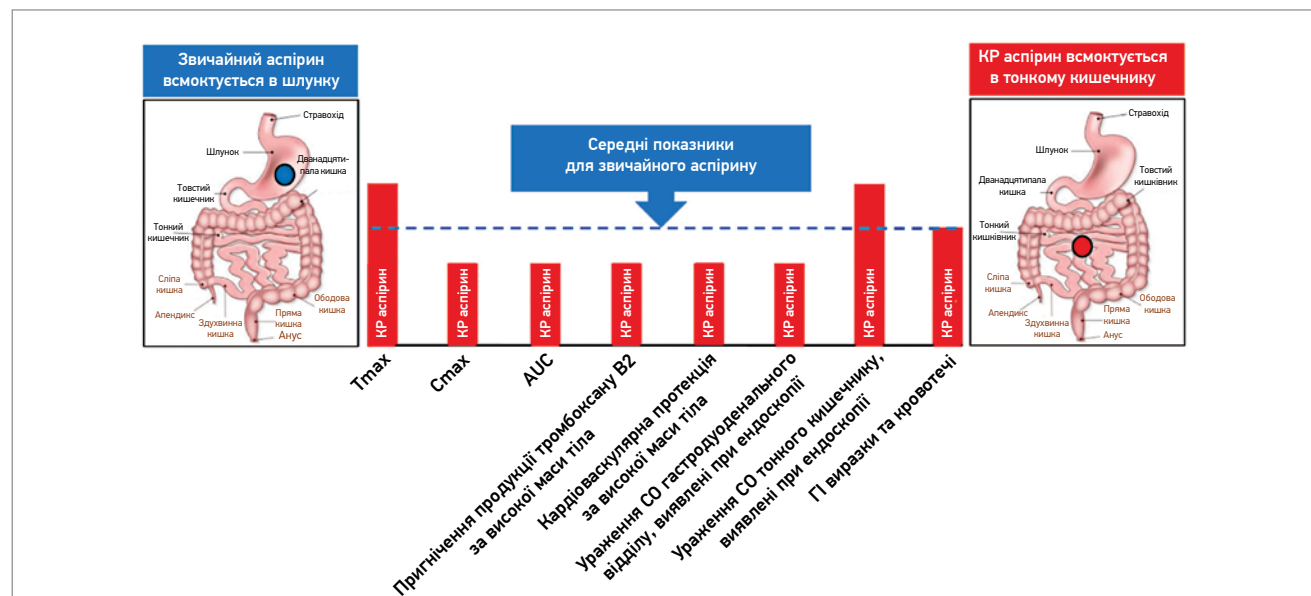


Рис. Фармакологічний профіль, клінічна ефективність та безпека КР-АСК порівняно зі звичайною (розчинною у шлунку) АСК

Примітка: висота гістограм має ілюстративний характер і демонструє середні показники, отримані в декількох дослідженнях.
 T_{max} – час до досягнення максимальної концентрації; C_{max} – максимальна концентрація; АUC – площа під кривою «концентрація – час».

Продовження на стор. 16.

B. Clerici, M. Cattaneo, Італія

Фармакологічна ефективність та гастроінтестинальна безпека різних форм ацетилсаліцилової кислоти для кардіоваскулярної профілактики

Продовження. Початок на стор. 15.

Аналогічні результати отримано і в іншому випробуванні, під час проведення якого оцінювали ризик кровотеч та перфорацій у верхніх відділах травного тракту (de Abajo et al., 2001). Для КР-АСК відносний ризик цих ускладнень склав 2,3 (95% ДІ 1,6-3,2), а для звичайної АСК – 1,9 (95% ДІ 1,6-2,3), причому результат не змінився після включення до аналізу винятково пацієнтів без попереднього анамнезу уражень верхніх відділів травної системи та стандартизації за вживанням препаратів для лікування виразки. В данському популяційному когортному дослідженні застосування КР-АСК також не забезпечувало зниження ризику ГІ-кровотеч. Автори лише одного випробування «випадок – контроль» стверджують, що КР-форми можуть бути безпечнішими за інші форми АСК, хоча жоден із препаратів не забезпечує повної відсутності ризику ускладнень виразки (Weil et al., 1995).

G. Rodríguez і співавт. (2001) узагальнили дані вищезазначених досліджень та 2 випробувань буферизованої АСК, а також розрахували відносний ризик тяжких ускладнень пептичної виразки (кровотечі, перфорації та інші ГІ-події, які спричиняли госпіталізацію чи візит до лікаря) для різних форм АСК. Для звичайної АСК цей ризик становив 2,6 (95% ДІ 2,3-2,9), для буферизованої – 5,3 (95% ДІ 3,0-9,2), а для КР-АСК – 2,4 (95% ДІ 1,9-2,9). Автори дійшли висновку, що форма АСК не чинить впливу чи має незначний вплив на профілактику ГІ-подій, а також висловили

гіпотезу, що несприятливі ГІ-наслідки є результатом системної, а не топічної дії препарату.

Цю гіпотезу підтвердили і результати інших досліджень. Так, виявлення уражень СО тонкого кишечника за допомогою капсульної ендоскопії показало, що такі ураження частіше виникають на тлі прийому КР-АСК, ніж інших форм. Водночас продемонстровано таке: хоча буферизовані форми АСК зменшують частоту виникнення уражень СО шлунка, вони не здатні запобігти розвитку пептичної виразки.

Отже, єдине джерело доказів меншої ГІ-токсичності КР-АСК – ендоскопічні дослідження, за яких виявлено меншу кількість уражень СО шлунка. Водночас КР-АСК частіше зумовлює ураження СО тонкого кишечника порівняно з іншими формами. Це свідчить про те, що АСК ушкоджує СО в ділянці всмоктування. Однак дослідження не змогли надати даних щодо клінічних переваг КР-АСК або буферизованої АСК, отже, причиною клінічно значущих ГІ-подій, у т. ч. кровотеч, є системні ефекти АСК, на які не впливає КР-покриття таблетки.

Застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) під час тривалого лікування АСК

Європейське товариство кардіологів рекомендує пацієнтам із високим ризиком ГІ-кровотеч, котрі потребують тривалого лікування АСК, застосовувати ІПП. Ці препарати є ефективними у зниженні

кількості клінічних подій з боку верхніх відділів травного тракту в пацієнтів, які отримують АСК у складі подвійної антитромбоцитарної терапії. Однак ризик лише зменшується, а не усувається повністю: через 180 днів застосування ІПП зменшують частку ГІ-кінцевих точок із 3,1 до 1,2%. Це приблизно відповідає показникам ефективності ІПП у хворих, котрі приймають АСК як єдиний антитромбоцитарний засіб. Окрім того, слід зауважити, що ключовим аспектом результативності ІПП є прихильність до їхнього тривалого застосування, а перерви в прийомі цих засобів асоціюються зі збільшеним ризиком несприятливих ГІ-наслідків і припиненням вживання АСК.

Альтернативою ІПП можуть бути антагоністи H₂-гістамінових рецепторів, хоча вони є менш ефективними в профілактиці ГІ-ускладнень.

ВИСНОВКИ

Всмоктування КР-АСК відтерміноване та не відбувається належним чином, що спричиняє менш ефективне інгібування функцій тромбоцитів, особливо в осіб із підвищеною масою тіла. Як свідчать метааналізи клінічних досліджень, гірші показники фармакологічної ефективності КР-АСК можуть мати значущий клінічний вплив, зменшуючи ефективність кардіоваскулярної профілактики в пацієнтів із масою тіла >70 кг. З іншого боку, відсутні докази того, що КР-АСК захищає від клінічно значущих ГІ-кровотеч і виразок. Відмінності в частоті виникнення асимптоматичних уражень СО шлунково-кишкового тракту, виявлених під час ендоскопічного обстеження, відображають дію препарату в місці всмоктування: після вживання звичайної АСК частіше виникають ураження СО шлунка, а після застосування КР-АСК – тонкого кишечника. Основні відмінності між звичайною АСК і КР-АСК представлено на рисунку.

ESC Congress 2023
Amsterdam
ONSITE & ONLINE

Joining forces
to protect the heart

#ESCCongress



Конгрес ESC-2023: декілька коментарів



Цьогорічний конгрес Європейського товариства кардіології (ESC), що відбувся в Амстердамі 25-27 серпня, – знакова подія для клініцистів усього світу. Програма та склад лекторів конгресу (≈2 тис. осіб) були надзвичайно різноманітними, що дозволило представити й обговорити найновіші наукові відкриття. Слоган цьогорічного конгресу («Об'єднавши зусилля задля захисту серця») якнайкраще охарактеризував цей захід, адже для забезпечення успішного лікування кардіологічної патології у більшості випадків, окрім зусиль лікаря і, звичайно, самого пацієнта, важливо також об'єднати передові знання та досвід клініцистів суміжних спеціальностей із результатами новітніх клінічних досліджень. Результатами найцікавіших досліджень, які активно обговорювалися в рамках цього заходу, з нами поділився професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Павло Павлович Кравчун.

Щодо лікування артеріальної гіпертензії було представлено результати найновішого клінічного дослідження ефективності зілебезирану (zilebesiran), який пригнічує синтез ангіотензиногену в печінці на рівні матричної РНК. Оскільки зілебезиран має пролонговану дію, для компенсації артеріального тиску достатньо лише 1 підшкірної ін'єкції препарату в дозі 200-800 мг 1 раз на рік (!).

Для більшості наших пацієнтів важливою складовою залишається прихильність до лікування (комплаєнс). Цитатою «Ліки не працюють у тих пацієнтів, які їх не приймають» розпочала свою доповідь дослідниця з Австралії Alta Schutte. Доведено, що відсутність прихильності до антигіпертензивної терапії збільшує частоту серцево-судинних подій (Bohm M. et al., 2013).

Michel Burnier зі Швейцарії навіть пропозиції, які допоможуть приймати антигіпертензивні ліки згідно із призначенням лікаря (перші позиції є найефективнішими):

- 1 комбінації в 1 таблетці – 32,1%;
- 2 зручне пакування – 18,6%;
- 3 листівки для пацієнта – 15,8%;
- 4 менший розмір лікарської форми – 14,0%;
- 5 доступніші за ціною лікарські засоби – 8,9%;
- 6 лікарські форми з покращеними смаковими властивостями – 6,3%.

За даними Andrea Brandao (Бразилія), комбінація периндоприлу, індапаміду та амлодипіну в 1 таблетці підвищує прихильність до лікування, знижує відсоток госпіталізацій щодо серцево-судинних подій, а також має цінову перевагу порівняно з інгібітором АПФ, блокатором кальцієвих каналів, діуретиком у 2 лікарських формах.

Стосовно резистентної форми АГ, коли артеріальний тиск не контролюється та не знижується до <140/90 мм рт. ст., незважаючи на лікування оптимальними дозами щонайменше трьома препаратами таких класів: РААС-блокатори, блокатори кальцієвих

каналів, діуретики, – необхідно звернути увагу на вторинні причини, як-от первинний гіперальдостеронізм, захворювання ниркових судин, а також на т. зв. псевдорезистентність. За ізольованої діастолічної АГ, яка трапляється в ≈10% хворих, основну увагу слід звернути на компенсацію систолічної АГ. Для хворих з аортальним стенозом, ⅔ з котрих мають АГ (якщо в анамнезі немає попередніх синкопальних епізодів), слід проводити аналогічне лікування як для пацієнтів без аортального стенозу. В разі вираженого стенозу та наявності синкопальних епізодів варто обов'язково проводити хірургічне втручання.

Водночас не слід забувати про негативний вплив алкоголю на перебіг гіпертонічної хвороби. Дослідження, проведене за участю 19 548 здорових дорослих, продемонструвало, що споживання алкоголю має прямі кореляційні зв'язки з підвищенням як систолічного (САТ) (вираженіший зв'язок), так і діастолічного артеріального тиску (ДАТ)

(менш виражений зв'язок). За споживання алкоголю щодня протягом 5,3 року (12 г/день) САТ підвищився в середньому на 1,25 мм рт. ст. і в середньому на 4,8 мм рт. ст. у разі споживання 48 г/добу впродовж зазначеного періоду. Жінки та чоловіки не мали суттєвих відмінностей у показниках підвищення АТ; також зіставними виявилися результати в представників різних рас.

Заслугує на увагу представлене під час конгресу випробування ефективності семаглутиду – аналога ГПП-1, який знижує споживання енергії, зменшує відчуття голоду та посилює відчуття ситості й наповнення шлунка. Ефект цієї сполуки виникає через активацію рецептора ГПП-1 у центральній нервовій системі з подальшою непрямою модуляцією нейрональної активності, що бере участь у регуляції апетиту, споживанні їжі та смакових уподобаннях. Семаглутид продемонстрував ефективність у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) з ожирінням, вплинувши на такі показники, як зниження маси тіла, частота випадків серцевої недостатності, час появи першого симптому серцевої недостатності тощо, на 52-му тиж прийому препарату в дозі 2,4 мг (Kosiborod M.N. et al., 2023).

Сучасним і доцільним було розширення нових рекомендацій з лікування ХСН щодо використання іНЗКТГ-2 – емпагліфозину та дапагліфозину, а також нового селективного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів фінренону в хворих із ХСН і цукровим діабетом.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Л.М. Стрільчук, д.м.н., доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Кардіометаболічне здоров'я: всеохоплювальна парадигма дорослості

Як дозволяють зрозуміти нові наукові публікації та рекомендації міжнародних фахових товариств, світова медична спільнота відмовляється від парадигми серцево-судинних захворювань (ССЗ) як переліку конкретних нозологій з певними алгоритмами лікування на користь парадигми кардіометаболічного здоров'я (КМЗ), отже, кардіометаболічних хвороб (КМХ). Це пояснюється тим, що за результатами численних доклінічних та клінічних випробувань остаточно з'ясовано, що ССЗ споріднені з такими метаболічними розладами, як цукровий діабет (ЦД), ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки тощо (рис. 1).



Л.М. Стрільчук

До речі, останній термін нещодавно став застарілим: Американська асоціація вивчення хвороб печінки у червні цього року ввела нову номенклатуру гепатологічних захворювань, яка передбачає заміну терміна «неалкогольна жирова хвороба печінки» на «стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією» (AASLD, 2023).

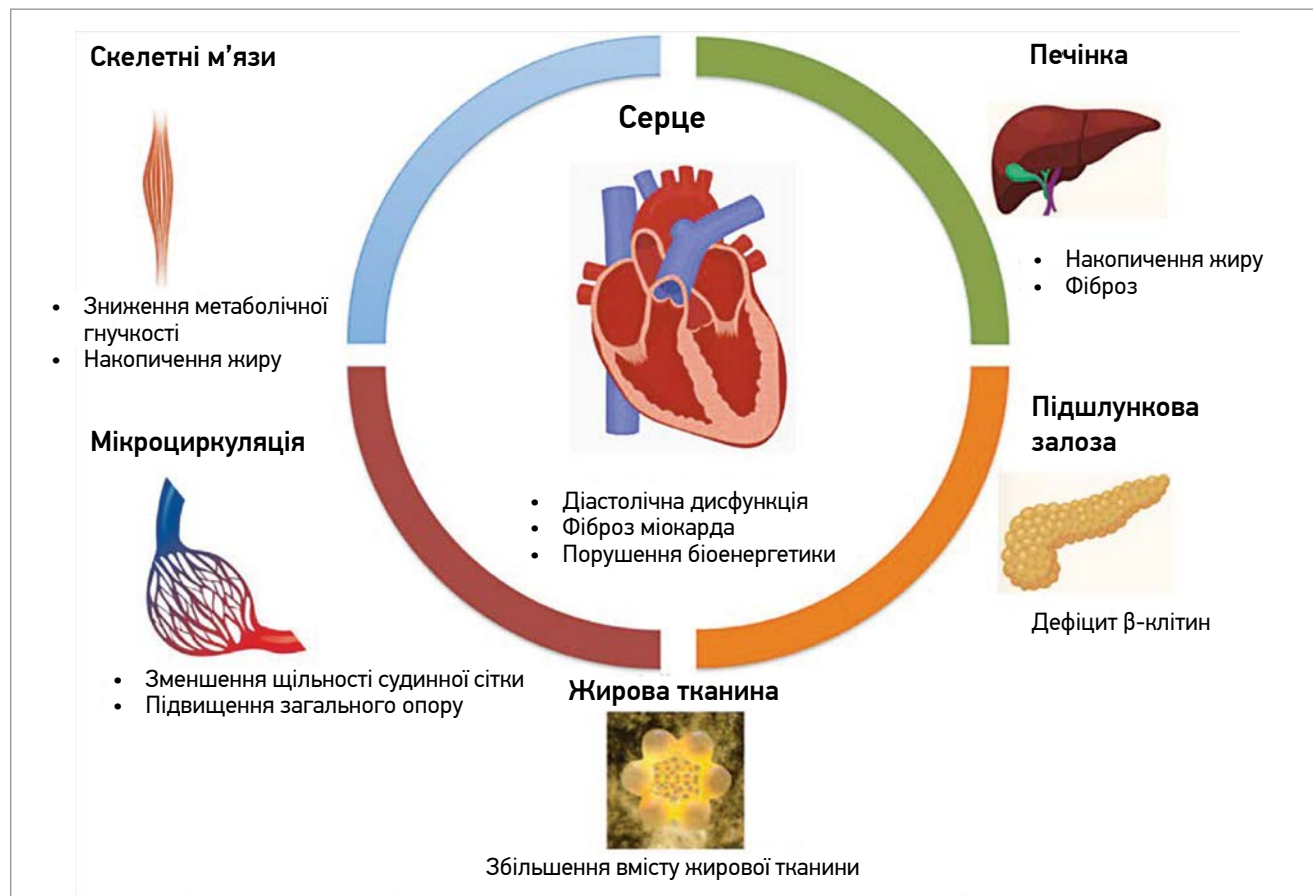


Рис. 1. Структурні та функціональні зміни при КМХ (Kumar V. et al., 2017)

Механізми спорідненості ССЗ із метаболічними хворобами містять такі спільні ланки патогенезу, як дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентність, хронічне низькоінтенсивне запалення. Так, дисліпідемія спостерігається в 2/3 осіб із ССЗ (Ferrannini G. et al., 2020). Нові класи препаратів продовжують розвивати межі між традиційно окремими спеціальностями – кардіологією та ендокринологією. Зокрема, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, розроблені для лікування ЦД 2 типу, довели свою здатність покращувати прогноз ССЗ (Reiter-Brennan C. et al., 2021).

Одна з переваг такого зсуву парадигм – зміщення акценту з лікування на профілактику й активну пропаганду здорового способу життя (Lloyd-Jones D.M. et al., 2010; Labarthe D.L. et al., 2016). Коли йдеться про КМЗ, розуміють, що підґрунтям стану серця є метаболічний фон організму; саме його слід монітувати та коригувати, якщо хочемо уникнути не лише серцево-судинних подій, а навіть і хронічних ССЗ. Отже, в парадигмі КМЗ не фокусують уваги на підвищених рівнях окремих лабораторно-інструментальних показників чи окремих ССЗ, а оцінюють стан здоров'я пацієнта комплексно, намагаючись

підтримувати всі ключові показники метаболічного фону в межах норми.

Наразі одночасно спостерігають дві протилежні тенденції: зменшується смертність від ССЗ завдяки багатокомпонентній терапії відповідно до рекомендацій; водночас погіршується загальне КМЗ світової популяції. За даними масштабного дослідження NHANES (National Health and Nutrition Study), у 2017-2018 рр. лише в 6,8% американських дорослих відзначалося оптимальне КМЗ (критеріями останнього були індекс маси тіла, показники ліпідів і глюкози, рівень артеріального тиску та анамнез ССЗ), що гірше за показники 1999-2000 рр. Найвираженішими несприятливими тенденціями виявилися зростання поширення ожиріння та погіршення контролю глюкози; натомість поширеність ССЗ залишилася сталою, а середньостатистичний ліпідний профіль навіть покращився. Цікаво, що стан КМЗ не залежав від рівня достатку людини, але був гіршим в осіб без вищої освіти (O'Hearn M. et al., 2022). Це обумовлює важливість урахування в лікуванні соціальних детермінант пацієнта. До речі, підсумковий документ саміту Американської асоціації серця щодо діабету та КМЗ підкреслює важливість роботи з людьми в усіх можливих соціальних спільнотах: «працюйте з людьми там, де вони живуть, працюють і поклоняються богу» (Sasson C. et al., 2018). Останній пункт є особливо важливим для України, де релігія відіграє вагомий роль у житті людей (насамперед це стосується осіб похилого віку – основних пацієнтів сімейного лікаря). Уявіть собі, що в невеликому карпатському селі, віддаленому від великих міст, про важливість щеплень від грипу чи своєчасних візитів до лікаря нагадує священник або що лікар проводить невелику зустріч-лекцію в дворі церкви громадах такі заходи змогли б суттєво популяризувати знання щодо КМЗ та інших медичних питань.

Ще один висновок вищезазначеного саміту полягає у тому, що необхідно працювати з молоддю (Sasson C. et al., 2018). Кардіоваскулярний ризик дорослого частково визначається пренатальними факторами та факторами раннього життя: масою тіла при народженні, наявністю / тривалістю грудного вигодовування, типом і часом упродовження прикорму (Drozdz D. et al., 2021), тому доцільно роз'яснювати засади КМЗ підліткам, які невдовзі перейдуть до групи молодих дорослих та потенційних батьків. Узагалі для кожної вікової групи існують свої найважливіші аспекти КМЗ і власні оптимальні умови їхньої пропаганди (рис. 2).

Хоча загально визначення КМЗ не існує, установлено таке: що кращим є стан КМЗ пацієнта, то меншим буде ризик надлишкової маси тіла / ожиріння, інсулінорезистентності, ЦД 2 типу, гіпертригліцеридемії, артеріальної гіпертензії, наростання вмісту С-реактивного білка та розвитку ССЗ (Johnson M. et al., 2019). Так, в осіб, які мали середню та високу оцінку КМЗ, уже через 7,6 року спостереження спостерігалася на 40 та 58% відповідно менша смертність від усіх причин, ніж в осіб із низькою оцінкою. Стан КМЗ практично лінійно корелював зі смертністю від усіх причин і смертністю від ССЗ. Показники, які враховувалися під час оцінки КМЗ: якість сну, харчування, рівень фізичної активності, вживання нікотину, індекс маси тіла, показники ліпідів та глюкози, рівень артеріального тиску. Автори встановили, що серед



Рис. 2. Формування КМЗ на різних етапах життя (Lloyd-Lones D.M. et al., 2022)

Продовження на стор. 18.

Л.М. Стрільчук, д.м.н., доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Кардіометаболічне здоров'я: всеохоплювальна парадигма довголіття

Продовження. Початок на стор. 17.



Рис. 3. Комплексний підхід до лікування КМХ у рамках кардіометаболічної клініки

усіх цих показників найбільший вплив на смертність від усіх причин мали статус куріння, харчування, рівень фізичної активності (тобто ті показники, що коригуються переважно нефармакологічними методами, на відміну від дисліпідемії та гіперглікемії, які зазвичай лікують медикаментозно) (Sun J. et al., 2023). Незважаючи на це, метаболічні розлади в пацієнтів із ССЗ часто залишаються не діагностованими та не лікованими, збільшуючи серцево-судинну смертність.

С. Reiter-Brennan і співавт. (2021) відзначають, що в наявних системах медичної допомоги кардіометаболічні пацієнти не отримують оптимального лікування. Однією із причин цього, на думку цих авторів, є те, що у веденні хворого відсутній головний спеціаліст, який координує лікування, а кардіологи й ендокринологи лікують винятково «свої» патологічні стани, не приділяючи належної уваги зміні способу життя та психологічному консультуванню. В результаті цього пацієнти

кардіометаболічного профілю отримують фрагментарні втручання водночас із надмірною кількістю діагностичних обстежень, що збільшує витрати на лікування, а також підвищує ризик лікарських взаємодій.

Автори пропонують запровадити окрему лікарську спеціальність, спрямовану займатися кардіометаболічною медициною у формі амбулаторного прийому, а також навіть створити клініки кардіометаболічного профілю, персонал яких складатиметься зі спеціалізованих на КМХ лікарів і медсестер, дієтологів, діабетологів, психологів (рис. 3). Міждисциплінарний підхід до лікування КМХ здатен покращити прогноз пацієнтів, а також зменшити сумарні витрати на їхнє лікування (Reiter-Brennan C. et al., 2021).

Утім, наразі створення окремої лікарської спеціальності фахівця із КМХ в Україні, імовірно, не є доцільним, але така клініка чи хоча б кабінет КМЗ цілком можуть бути організовані на базі кожної поліклініки або лікарні. Із цією метою варто створити спеціальний навчальний курс щодо КМЗ, після проходження якого сімейні лікарі, терапевти, кардіологи розширили б межі свого підходу до пацієнтів і змогли б проводити лікувальні та профілактичні заходи набагато ефективніше. До речі, в запропонованій С. Reiter-Brennan і співавт. (2021) моделі кардіометаболічної клініки консультування щодо способу життя проводить медсестра, що цілком реально здійснити в умовах України після відповідного навчання медсестер.

Наріжним каменем досягнення і підтримки КМЗ є освіта пацієнтів. Безумовно, зараз усім доступні міжнародні рекомендації, викладені в мережі у вільному доступі, а також онлайн-перекладачі, які руйнують мовний бар'єр, але не варто цілковито покладатися на самоосвіту хворих, оскільки не кожен із них є достатньо мотивованим, аби самостійно шукати необхідні поради. Крім того, в сучасних умовах перевантаження інформацією пацієнт не завжди здатен виокремити дійсно правильні принципи від хибних, а також може потрапити на гачок недобросовісних реклам, які пропагують неефективні чи навіть небезпечні дієти, методи схуднення або способи припинення куріння. В ідеалі лікар у спеціально виділений для цього (й оплачуваний) робочий час мав би ознайомитися з наявними публікаціями щодо КМЗ, а також представити охочим невелику лекцію-презентацію стосовно здорового способу життя і харчування, здатних запобігти розвитку ССЗ. Доцільною була б і розробка лаконічних друкованих пам'яток щодо цього питання, оскільки серцеві хвороби дотепер оточені хмарою міфів, забобонів і упереджень, які складно розвіяти. Малоімовірно, що кожен медичний працівник (не кажучи про пацієнтів) правильно надасть відповіді на такі запитання: чи можна пити каву за артеріальної гіпертензії? Чи є гімалайська сіль менш шкідливою, ніж звичайна кухонна?

Щороку мільярди доларів витрачаються на лікування ССЗ, інсультів, ЦД 2 типу, артеріальної гіпертензії та ожиріння, яким можна запобігти, запровадивши здоровий спосіб життя. Кардіоваскулярне старіння та атеросклеротичні процеси в організмі людини розпочинаються дуже рано, імовірно, ще у внутрішньоутробному періоді. Надалі людина протягом декад життя підлягає впливу факторів ризику, що завершується розвитком хвороб органів-мішеней. Натомість за оптимального метаболічного фону ризик розвитку ССЗ протягом життя є достовірно меншим (навіть з урахуванням більшої очікуваної тривалості життя). Отже, мінімізувати вплив кардіоваскулярних факторів ризику потрібно з народження і протягом усього життя.

Безумовно, неможливо уникнути вікового накопичення ушкоджень клітин на молекулярному рівні, що обумовлює кардіоваскулярне старіння із прогресивним погіршенням структури, функції серця і судин, наприклад, наростанням жорсткості артерій, міокарда. Однак слід нагадувати собі, що саме собою старіння не провокує ССЗ. Натомість постійний нездоровий спосіб життя (надмірна калорійність раціону, неправильне харчування, малорухливий спосіб життя, психологічні стреси, куріння) пришвидшує погіршення стану серцево-судинної системи, різко підвищуючи ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту, серцевої недостатності, аневризми аорти, хвороби периферійних артерій, судинної деменції, хронічних нефропатій. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що обмеження калорійності раціону з підтримкою належних співвідношень білків, жирів, вуглеводів, а також достатнього вмісту вітамінів, мікронутрієнтів дозволяє сповільнити

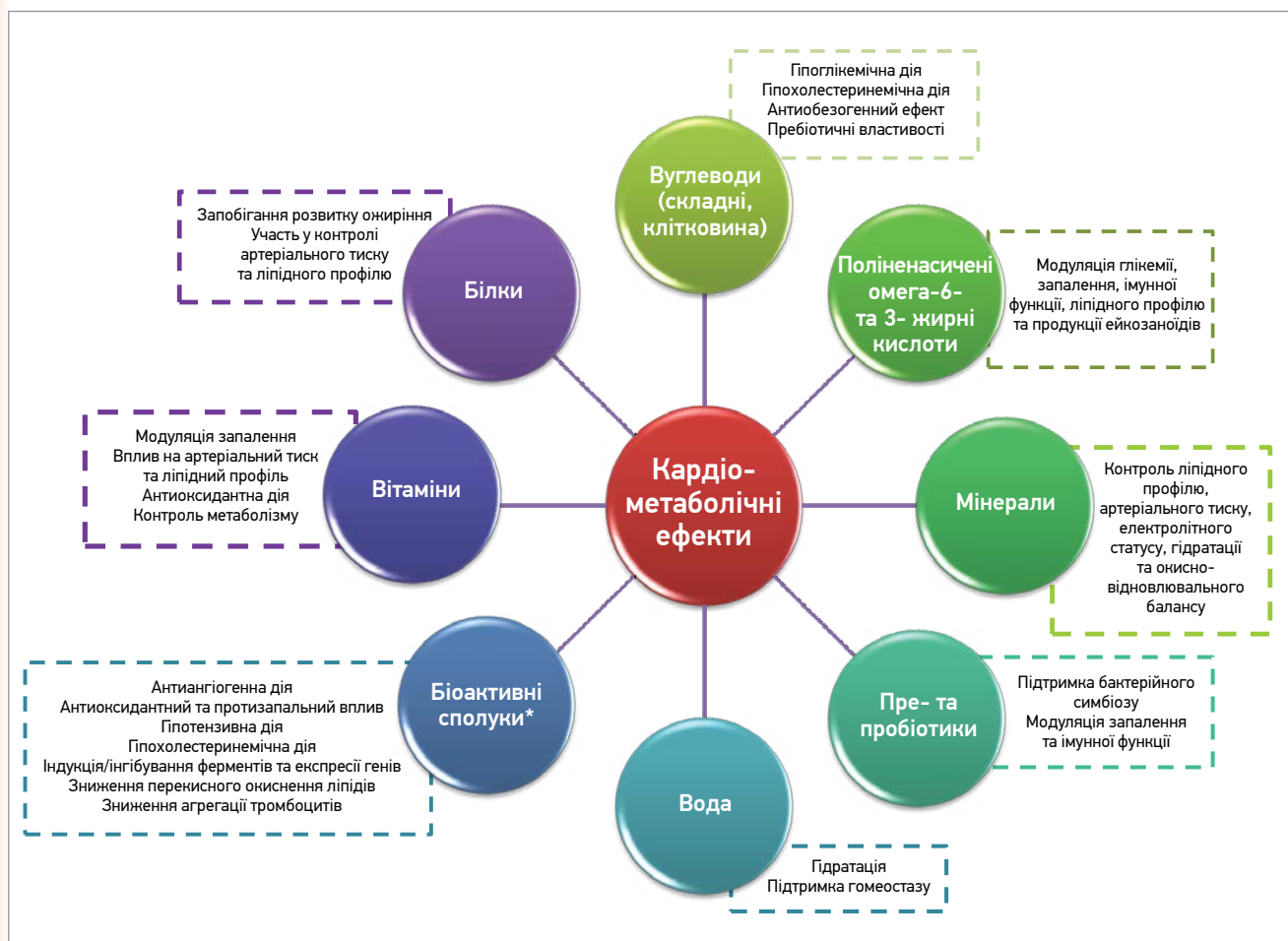


Рис. 4. Сприятливі кардіометаболічні ефекти основних нутрієнтів

Примітка: * каротиноїди, флавоноїди, ізофлавоноїди, поліфеноли, фітостероли, таніни тощо.

накопичення молекулярних змін, які сприяють кардіо-васкулярному старінню. Модифікацію харчування слід поєднувати з регулярними фізичними навантаженнями, зниженням стресу за допомогою технік осмисленості (mindfulness) та відмовою від куріння (Fontana L., 2018).

Нерідко і лікар, і пацієнт фокусуються винятково на фармакотерапії; натомість дієвий та безпечний метод лікування і профілактики ССЗ, як-от модифікація способу життя, залишається поза увагою обох учасників терапевтичного процесу. Модифікація способу життя передбачає не лише надану нашвидкуруч пораду їсти менше солі, а складання разом із пацієнтом продуманого раціону та плану фізичних навантажень з обов'язковим установленням досяжних вимірюваних цілей (наприклад, за масою тіла, його індексом, артеріальним тиском, результатом тесту із 6-хвилинною ходьбою тощо). Крім того, доцільним є ретельне консультування щодо шкідливих звичок, можливо, за участю психолога.

Що стосується харчування за КМХ, то опитування сімейних лікарів, проведене Н.С. Rathoni та співавт. (2023), продемонструвало, що лікарі не завжди звертають увагу на корекцію дієти пацієнта з надмірною масою тіла, а коли і надають поради щодо цього питання, то вони виявляються досить обмеженими. Автори наголошують на необхідності підвищення усвідомлення ожиріння як хвороби, яка потребує обов'язкового лікування, а також на тому, що хворому слід не лише повідомити про потребу в зменшенні сумарної калорійності раціону, а й пояснити, які саме продукти мають становити основу дієти.

Асоційований з цивілізаційним поступом перехід із рослинної їжі та нежирного м'яса на т. зв. західну дієту, збагачену обробленим м'ясом, рафінованими злаками (а також доданий цукор, натрій та насичені жири), несприятливо вплинув на здоров'я населення всього світу. Несприятливий патерн харчування погіршує КМЗ, оскільки створює в організмі мікросередовище, яке сприяє запуску прозапальних метаболічних каскадів. Для підтримки КМЗ раціон має складатися переважно з рослинної їжі та містити необхідну кількість омега-3 і омега-6 поліненасичених жирних кислот, інших біоактивних сполук (каротиноїдів, флавоноїдів, ізофлавонів, поліфенолів, фітостеролів, танінів тощо) (рис. 4). Формування правильних харчових звичок слід розпочинати ще в дитинстві (Johnson M. et al., 2019).

Урбанізація, значне поширення використання автомобільного транспорту, автоматизація більшості робочих процесів і збільшення користування комп'ютерною технікою зумовили те, що в світовій популяції збільшується поширеність малорухливого способу життя. Останній слід відрізнити від недостатнього

рівня фізичної активності. Термін «малорухливий спосіб життя» в прямому значенні передбачає проведення більшості періоду неспання в сидячому положенні, тобто можна виконувати рекомендовану кількість фізичної активності та все одно належати до категорії осіб, які ведуть малорухливий спосіб життя. Дослідження показують, що переривання перебування в сидячому положенні короткими інтервалами стояння або легкої фізичної активності (по 2-3 хв 1 р/20-30 хв) достовірно покращує метаболічний профіль, зменшує утомлюваність, а також навіть знижує показники смертності від усіх причин (Vincent G.E. et al., 2017). Про це варто повідомляти пацієнтам, які працюють в офісах або ведуть малорухливий спосіб життя з інших причин.

Лікарі часто зустрічаються з тим, що хворі, котрі мають значні фізичні навантаження під час роботи, з недовірою зустрічають пораду підвищувати фізичну активність. Може існувати й інша ситуація: знаючи про значні професійні фізичні навантаження, лікар не надає пацієнту поради проводити вільний час активно. Однак, на жаль, досвід показує, що втомлені від фізичної роботи пацієнти компенсують це абсолютно пасивним відпочинком (нерідко – в поєднанні зі шкідливими звичками та перевантаженням висококалорійною їжею). Результати польського дослідження продемонстрували, що в представників професій, асоційованих із високим фізичним навантаженням, незважаючи на більші витрати енергії, спостерігаються вищі показники індексу маси тіла й артеріального тиску, ніж у представників професій, котрі передбачають переважно інтелектуальну працю, а також безробітних осіб. Упровадження здорових патернів поведінки (насамперед збільшення рівня фізичних навантажень) покращувало індекс маси тіла, ліпідний профіль, рівень глюкози та сечової кислоти, зменшувало частоту виявлення метаболічного синдрому. Цікаво, що для витрат енергії, пов'язаних із виконанням професійних обов'язків, не існувало жодних асоціацій із КМЗ. Люди, які фізично працюють, також потребують фізичної активності у вільний час (Soltysik B.K. et al., 2019).

Отже, вже немає сумнівів, що надмірна калорійність раціону, незадовільний вибір продуктів харчування та низький рівень фізичної активності зумовлюють несприятливі зміни метаболізму глюкози, інсулінорезистентність, дисліпідемію та артеріальну гіпертензію, які є визнаними кардіометаболічними факторами ризику (Gorodeski Baskin R. et al., 2023). Саме тому Американська асоціація серця запропонувала список 7 аспектів життя, котрі необхідно контролювати, до яких нещодавно додала 8-й, – здоровий сон (рис. 5) (Lloyd-Lones D.M. et al., 2022).

Відповідно до цього списку необхідними здоровими звичками є:

- 1) правильне харчування (на основі DASH-дієти чи середземноморської дієти, основними характеристиками яких є висока частка в раціоні фруктів, овочів, горіхів і бобових, цільнозернових продуктів, молочних продуктів із низьким вмістом жиру, а також низький рівень вживання натрію, червоного м'яса, м'ясних продуктів, підсолоджених напоїв);
- 2) достатня фізична активність (≥ 150 хв/тиж помірно інтенсивної фізичної активності чи ≥ 75 хв/тиж високоінтенсивної фізичної активності для дорослих; ≥ 420 хв/тиж фізичної активності для дітей віком > 6 років);
- 3) уникнення куріння традиційних сигарет і застосування інших систем доставки нікотину, включаючи електронні сигарети, пристрої для вейпінгу, уникнення пасивного куріння;
- 4) належна тривалість сну (7-9 год/добу для дорослих, 10-16 год/добу для дітей віком < 5 років, 9-12 год/добу для дітей віком 6-12 років, 8-10 год/добу для дітей віком 13-18 років);
- 5) підтримка нормального індексу маси тіла;
- 6) підтримка в межах норми ліпідного профілю – перевагу слід надавати контролю холестерину, який не належить до ліпопротеїнів високої щільності (non-HDL cholesterol);
- 7) підтримка в межах норми рівня глюкози – перевагу слід надавати контролю глікованого гемоглобіну;
- 8) підтримка в межах норми артеріального тиску (оптимальний показник становить $< 120/80$ мм рт. ст.).

Варто було б збільшити тривалість візитів до сімейного лікаря, щоб під час кожного візиту лікар «проходив» із кожним пацієнтом вищезазначені 8 пунктів, визначаючи ті аспекти підтримки здоров'я, які потребують корекції. Такий контроль має проводитися незалежно від нозології, з якою звернувся пацієнт, окрім, звісно, гострих патологічних станів. Останні слід усунути, а після одужання варто запланувати контрольний візит, на якому й обговорити основні аспекти КМЗ.

Окрім візитів до лікаря, контроль за станом здоров'я можна підтримувати за допомогою відеоконференцій чи месенджерів. Один із важливих уроків, який людство отримало в еру COVID-19, – дистанційні втручання, спрямовані на покращення стану здоров'я, котрі можуть бути дієвими та долати такі обмеження, як віддаленість від центрів надання медичної допомоги чи недостатня кількість лікарів (Mahmoud A.M., 2023).



Рис. 5. Вісім ключових аспектів здоров'я

Висновки

- Під час спілкування з пацієнтом лікар повинен думати не про серцево-судинні хвороби, а про КМЗ, при кожній зустрічі контролюючи основні 8 його аспектів: харчування, фізичну активність, відмову від шкідливих звичок, сон, нормальний індекс маси тіла, належні показники ліпідного профілю та глікемії, рівень артеріального тиску.
- Під час консультації лікарям слід дещо змінити акценти, наголошуючи на важливості модифікації способу життя і ретельно пояснюючи, як саме слід провести цю модифікацію.
- Існує потреба в просуванні концепції КМЗ і серед пацієнтів, і серед лікарів (для останніх, імовірно, шляхом створення серії тренінгів або спеціалізованого курсу тематичного удосконалення щодо КМЗ у рамках безперервної освіти протягом життя).
- Парадигма КМЗ має упроваджуватися в усіх вікових групах: від школярів до осіб літнього віку.



Комбінація в одній таблетці,
що робить амлодипін кращим^{1, 2}

ТРИ компоненти, ТРИ дози,
ЄВРОПЕЙСЬКА якість³



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Валодіп

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату та 80 мг валсартану або 5 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату та 160 мг валсартану, або 10 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату та 160 мг валсартану. **Лікарська форма:** Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцевих каналів. Код АТХ C09D B01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодипіну, 320 мг валсартану). **Побічні реакції:** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1 %. Побічні реакції, що раніше спостерігалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодипіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не спостерігалися у ході проведення клінічних досліджень або в післяреєстраційний період. Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодипіну: часто – бльовання, нечасто – алопеція, порушення у роботі кишечника, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, підвищення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична нейропатія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану – зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубину в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення функції нирок, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення вмісту азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткової хвороба. **Виробник.** КРКА, д. д., Ново место, Словенія/KRKA, d. d., Novo mesto, Slovenia. З усіх питань на території України звертатися до ТОВ «КРКА Україна» м. Київ, Україна, 01015, вул. Старонаводницька, 13, оф.127, а/с 42. Телефон +38(044)3542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ко-Валодіп

Склад: діюча речовина: амлодипін у вигляді амлодипіну бесилату, валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 10 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату, 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлоротіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодипін і гідрохлоротіазид. Код АТХ C09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких належно контролюється комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду та які застосовують три окремих препарати або два препарати, один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини. Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Порушення функції печінки, білірний цироз або холестаза. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м²), анурія, а також перебування на діалізі. Супутнє застосування із засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, симптоматична гіперурикемія. Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції.** З боку метаболізму і живлення – гіпокаліємія, з боку нервової системи – запаморочення, головний біль, з боку судин – артеріальна гіпотензія, з боку травного тракту – диспепсія, з боку нирок і сечовидільної системи – поліакіурія, загальні порушення – слабкість, набряк. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза лікарського засобу Ко-Валодіп – 1 таблетка на добу, бажано вранці. Перед терапією лікарським засобом Ко-Валодіп стан пацієнта слід контролювати незмінними дозами монопрепаратів, які приймають одночасно. Доза Ко-Валодіпу повинна залежати від доз окремих компонентів комбінації, що застосовують на момент зміни лікарського засобу. Максимальна рекомендована доза препарату амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид становить 10 мг/320 мг/25 мг. Ко-Валодіп можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в той самий час доби, бажано вранці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** КРКА, д. д., Ново место, Словенія/KRKA, d. d., Novo mesto, Slovenia. З усіх питань на території України звертатися до ТОВ «КРКА Україна» м. Київ, Україна, 01015, вул. Старонаводницька, 13, оф.127, а/с 42. Телефон +38(044)3542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

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



UA-2023-10, Ukraine

Л.А. Міщенко, д.м.н., завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Фіксовані комбінації на основі валсартану: докази клінічної ефективності та переваги поза межами контролю артеріального тиску



Л.А. Міщенко

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) є простим, але й водночас складним завданням. Загальні принципи терапії цього найпоширенішого неінфекційного захворювання спрощені до алгоритмів, зручних для використання лікарями-інтерністами. Проте рівень контролю АГ залишається незадовільним навіть у країнах із високим рівнем соціально-економічного розвитку, де він сягає 50-60% пацієнтів із цільовим рівнем артеріального тиску (АТ). Значно гіршою є ситуація в країнах з обмеженими ресурсами. Так, в Україні, за даними епідеміологічного дослідження STEPS, проведеного під егідою та за методологією Всесвітньої організації охорони здоров'я ще до початку воєнного конфлікту, лише 13% від загалу пацієнтів з АГ мали АТ <140/90 мм рт. ст.

Постає закономірне запитання: чому так складно досягти та утримати цільовий АТ? У пошуках відповіді варто зосередитися на проблемах, які стосуються двох учасників процесу – лікаря та пацієнта. Лікарська інерція здебільшого перешкоджає призначенню ефективної антигіпертензивної терапії (АГТ), прописаної у сучасних настановах із лікування АГ. В оприлюдненому в червні 2023 р. проєкті настанови Європейського товариства гіпертензії (ESH) вкотре наголошується на використанні подвійної терапії у вигляді фіксованої комбінації (ФК) зі старту лікування для переважної більшості пацієнтів. Водночас зазначається, що така тактика дозволяє досягти ефективного контролю АТ орієнтовно в 60% хворих з АГ, а інтенсифікація терапії в інших 40% із використанням потрійної ФК надасть сумарний результат у 90% ефективного контролю АГ на популяційному рівні.

Натомість варто пам'ятати і про другого учасника процесу – пацієнта, який має повністю дотримуватися призначеного лікування й робити це впродовж невизначено тривалого часу, тобто йдеться про прихильність до терапії та її постійність. На перший погляд здається, що це ідентичні терміни. Однак прихильність відображає те, якою мірою поведінка пацієнта (прийом ліків, дотримання заходів зміни способу життя) відповідає узгодженим рекомендаціям лікаря. Постійність описує термін застосування тривалої терапії, а також відображає тривалість прийому ліків упродовж загального часу лікування. Ці дві складові значною мірою визначають успіх у досягненні та утриманні цільового АТ, тому впродовж останнього десятиліття вони є предметом численних досліджень. На сьогодні встановлено, що прихильність та постійність лікування залежать від значної кількості факторів, які можна систематизувати в певні категорії: соціально-економічні й демографічні; залежні від системи охорони здоров'я; пов'язані з лікарем; пов'язані з пацієнтом; асоційовані з особливостями лікування (Choudhry N.K., 2021).

Очевидно, що лікарські компетенції у питанні покращення прихильності хворого до лікування обмежені можливостями впливу на 3 останні групи факторів – пов'язаних безпосередньо з лікарем, лікуванням і пацієнтом.

Водночас важливо зазначити, що ми маємо універсальний та доступний інструмент покращення прихильності до лікування, зумовлений тактикою застосування антигіпертензивних препаратів і водночас пов'язаний з подоланням лікарської інерції, покращенням прихильності пацієнтів. Йдеться про використання ФК антигіпертензивних препаратів. Якщо пригадати історію розвитку АГТ, ФК успішно застосовуються впродовж останніх 50 років. На початку їхня кількість та варіативність компонентів була вельми обмеженою і складалася переважно з діуретика, вазодилататора і препарату центральної дії, проте наразі представлено широкий вибір подвійних й потрійних ФК антигіпертензивних препаратів, крім того, спостерігається впевнений їх розвиток (аж до розширення лінійки поліпілів). Отже, сьогодні існує потужний потенціал поліпшення результатів лікування пацієнтів з АГ завдяки простому розширенню – використанню подвійних (особливо потрійних) ФК.

Цей огляд присвячено висвітленню результатів дослідження VICTORY II, під час проведення якого вивчали ефективність та безпеку ФК, створених на основі блокатора рецепторів ангіотензину II валсартану – валсартан/амлодипін (Валодіп) і валсартан/амлодипін/гідрохлортiazид (ГХТЗ) (Ко-Валодіп).

Завдання дослідження полягали в оцінці таких показників:

- ступінь досягнення цільових рівнів АТ;
- вплив досліджуваної терапії на динаміку показників центрального (аортального) АТ, швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) та індексу аугментації;
- вплив на рівень екскреції альбуміну із сечею;
- метаболічну нейтральність (глюкоза, сечова кислота, ліпідний профіль);
- зручність терапії для пацієнтів (за результатами візуальних аналогових шкал з оцінки зручності поточної АГТ);
- вплив препаратів на ерекtilьну функцію в чоловіків;
- вплив на якість життя (за результатами анкет оцінки якості життя SF-36);
- крім того, потрібно було вивчити вплив досліджуваної терапії на функцію ендотелію.

Контингент дослідження представили пацієнтами із АГ 2 і 3 ступенів, з яких 17% взагалі не приймали антигіпертензивних препаратів, а у 83% попередня терапія виявилася неефективною. До залучення до випробування 70% хворих отримували комбінацію двох препаратів; лише в 26% це були ФК.

У групі помірної АГ лікування розпочинали з мінімальної дози ФК валсартан/амлодипін (5/80 мг), у групі тяжкої АГ – із дози 5/160 мг. У процесі лікування, яке тривало 16 тиж, дози препаратів

у складі комбінацій збільшувалися до максимально ефективної; за потреби здійснювався перехід із подвійної ФК амлодипін/валсартан на потрійну ФК амлодипін/валсартан/ГХТЗ. Із 60 пацієнтів з АГ 2 ступеня практично 1/3 (28%) залишилися на початковій дозі ФК валсартан/амлодипін, 50% закінчили дослідження на дозі 5/160 мг, 18% хворих досягли ефекту на максимальній дозі 10/160; лише 2 пацієнтам (3%) знадобився перехід на потрійну ФК. Із 30 пацієнтів з АГ 3 ступеня 18% залишилися на початковій дозі подвійної ФК, 54% хворих знадобилося підвищення дози подвійної ФК до максимальної 10/160, 11 пацієнтів (28%) потребували переходу на потрійну ФК – 8 хворих отримували ФК амлодипін/валсартан/ГХТЗ у дозі 10/160/12,5 мг і 3 хворих – у максимальній дозі 10/160/25 мг. Препаратами дослідження були Валодіп (ФК валсартан/амлодипін) і Ко-Валодіп (ФК амлодипін/валсартан/ГХТЗ) компанії «КРКА».

Через 16 тиж лікування продемонстровано максимально можливий ефект, про який йдеться в останній настанові ESH (2023). У загальній групі пацієнтів з АГ 2 і 3 ступенів застосування подвійної та потрійної ФК зумовило зниження систолічного/діастолічного АТ (САТ, ДАТ), що в середньому сягало 32 і 16 мм рт. ст. відповідно; цільового АТ <140/90 мм рт. ст. досягнуто в 90% пацієнтів. Варто зазначити, що такий цільовий рівень був прийнятним на момент проведення дослідження; натомість сьогодні первинною метою лікування є АТ <140/80 мм рт. ст. З урахуванням такого цільового АТ застосування навіть подвійної ФК валсартан/амлодипін було ефективним з огляду на досягнутий рівень у середньому в загальній групі дослідження та в групах із помірною і тяжкою АГ (рис. 1).

У групах з АГ 2 і 3 ступенів частка хворих із цільовим АТ становила 94 і 84% (рис. 2) на тлі абсолютного зниження САТ/ДАТ на 31/16 і 35/17 мм рт. ст. відповідно. Висока ефективність досліджуваних ФК підтвердилася і за даними амбулаторного вимірювання АТ. Цільового АТ за результатами домашнього моніторингу (<135/85 мм рт. ст.) вдалося досягти в 32% пацієнтів з АГ 2 ступеня та в 53% хворих з АГ 3 ступеня.

Завдання дослідження VICTORY II не обмежувалися рутинною оцінкою антигіпертензивної ефективності ФК валсартан/амлодипін і ФК амлодипін/валсартан/ГХТЗ. У його рамках вивчено динаміку показників центрального (аортального) АТ і ШППХ. Центральний АТ розглядається як точніший

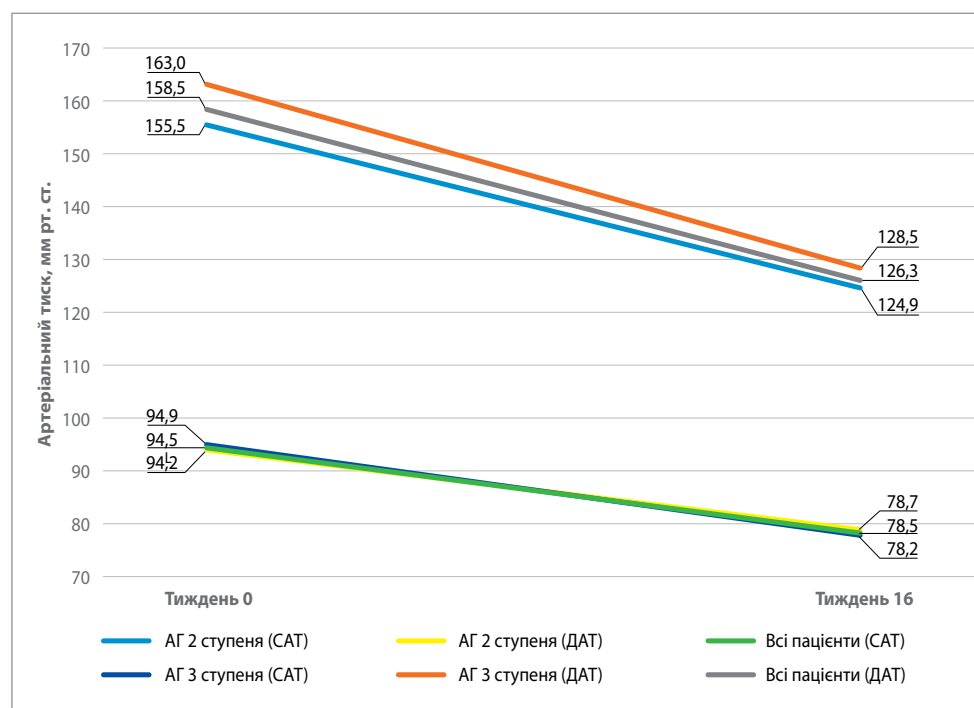


Рис. 1. САТ і ДАТ під час лікування ФК амлодипін/валсартан

Продовження на стор. 22.

Л.А. Міщенко, д.м.н., завідувачка відділу гіпертонічної хвороби,
 ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Фіксовані комбінації на основі валсартану: докази клінічної ефективності та переваги поза межами контролю артеріального тиску

Продовження. Початок на стор. 21.

показник гемодинамічного навантаження на органи-мішені порівняно із плечовим АТ [3]. Крім того, встановлено, що показники центрального САТ (тісніше за показники плечового) пов'язані з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) – насамперед у пацієнтів високого ризику [4, 5]. З огляду на це здатність антигіпертензивних препаратів знижувати центральний АТ розглядається не просто як додаткова перевага, а як важливий фактор зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

У дослідженні VICTORY II мінімальне (5%) покращення показника центрального САТ спостерігали в 73% пацієнтів, залучених до підгрупи додаткового обстеження (38 осіб). Центральний САТ знизився на 16 мм рт. ст. – зі 138 до 122 мм рт. ст. Найвиразніше зниження зафіксовано в пацієнтів з АГ 3 ступеня – зі 147 до 123 мм рт. ст. У хворих з АГ 2 ступеня зниження було меншим – зі 135 до 122 мм рт. ст., що пояснюється нижчим рівнем центрального САТ на початку лікування.

Не менш важливою із прогностичного погляду є також динаміка показників ШППХ та індексу аугментації, які характеризують еластичні властивості артеріальної стінки. Каротидно-феморальна ШППХ – визнаний золотий стандарт оцінки жорсткості великих артерій; її значення >10 м/с є критерієм гіпертензивно-опосередкованого ураження артерій еластичного типу. Наявні докази свідчать про те, що збільшення артеріальної жорсткості – фактор ризику розвитку ССЗ, тому однією з вимог до сучасних антигіпертензивних препаратів поза межами їхнього безпосереднього ефекту (зниження АТ) є покращення еластичних властивостей артерій. У дослідженні VICTORY II (щонайменше 5%) покращення показників ШППХ, індексу аугментації відбулося в 57 і 67% обстежених хворих за терапії подвійною та потрійною ФК. Максимальний ефект зменшення ШППХ зафіксовано в групі пацієнтів з АГ 2 ступеня (рис. 3).

З огляду на те що багато пацієнтів, залучених до випробування VICTORY II, мали супутню та коморбідну патологію, наявність якої підвищує ризик ССЗ, важливим фрагментом було дослідження впливу ФК на основі валсартану на функціональний стан нирок. Упродовж проведення випробування рівень креатиніну крові та ШКФ не зазнавали змін; натомість лікування подвійною та потрійною ФК сприяло значному зниженню альбумінурії у 59% пацієнтів, у яких мікроальбумінурія була наявною під час первинного обстеження. Регрес до нормаальбумінурії визначався в 60 та 57% хворих з АГ 2 і 3 ступенів. Як відомо, мікроальбумінурія – це не лише ознака ураження нирок; вона також розглядається як сурогатний маркер ендотеліальної дисфункції, тому позитивна динаміка цього показника на тлі застосування

ФК на основі валсартану може опосередковано свідчити про покращення функціонального стану ендотелію під впливом лікування.

Однак висока антигіпертензивна ефективність (як і доведені плейотропні властивості застосованих комбінацій) не гарантує досягнення клінічного ефекту в разі низької прихильності пацієнтів до лікування. В цьому розрізі надзвичайно важливе завдання – оцінка переносимості та зручності терапії, що чинить безпосередній вплив на прихильність і постійність лікування. За результатами VICTORY II, переносимість оцінено як хорошу: більшість зареєстрованих небажаних явищ виявилися легкими чи помірними. Зареєстровано лише 6 випадків, які спричинили відміну препаратів дослідження (3 випадки периферичних набряків, фібриляція передсердь із пневмонією, алергічний дерматит), проте для останніх двох не було встановлено зв'язку з досліджуваним препаратом. Окрім низького ризику короткострокових побічних ефектів, важливою характеристикою антигіпертензивних препаратів є безпека їхнього тривалого застосування. Найбільше це стосується метаболічної нейтральності препаратів. Із цього погляду ФК можуть мати певні переваги, зважаючи на раціональне поєднання компонентів не лише з огляду на підвищення ефективності, а й на зниження ризику побічних ефектів. Це показаво щодо зменшення частоти розвитку амлодипін-індукованих набряків при поєднанні цього БКК із блокаторами РААС. Окрім того, виражений позитивний вплив валсартану на показники вуглеводного метаболізму на тлі метаболічної нейтральності амлодипіну сприяють збереженню вуглеводного, ліпідного та пуринового балансу в разі застосування потрійної комбінації, до складу якої входить ГХТЗ. Моніторинг цих показників у дослідженні VICTORY II засвідчив метаболічну нейтральність подвійної та потрійної комбінації на основі валсартану: жодних негативних змін рівнів глюкози, сечової кислоти, калію, показників ліпідного спектра крові, а також печінкових ферментів виявлено не було.

Вельми важливий фактор прихильності до лікування в чоловіків з АГ – вплив препаратів на сексуальну функцію. В дослідженні VICTORY II продемонстровано відсутність негативного впливу ФК на основі валсартану на ерекційну функцію в чоловіків, яку оцінювали за опитувальником «Міжнародний індекс ерекційної дисфункції». Індекс не зазнав достовірних змін у процесі лікування як подвійною, так і потрійною ФК. Варто зауважити, що в 59% чоловіків у групі ФК валсартан/амлодипін і в 41% чоловіків групи амлодипін/валсартан/ГХТЗ спостерігалось покращення ерекційної функції, що засвідчено позитивною динамікою

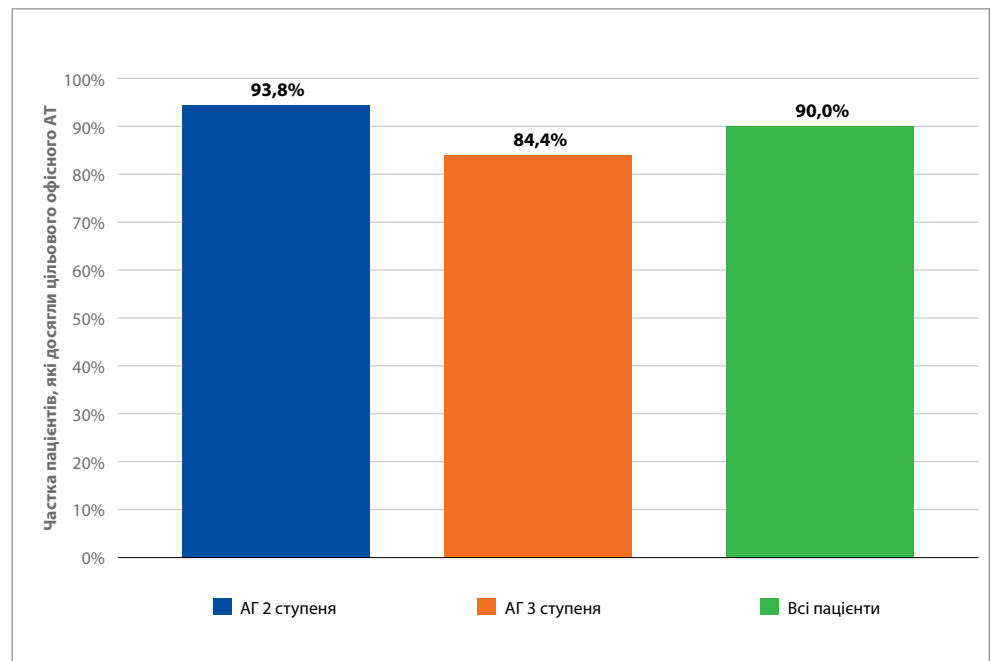


Рис. 2. Досягнення цільового АТ: САТ <140 мм рт. ст., ДАТ <90 мм рт. ст. (<85 мм рт. ст. для пацієнтів із діабетом)

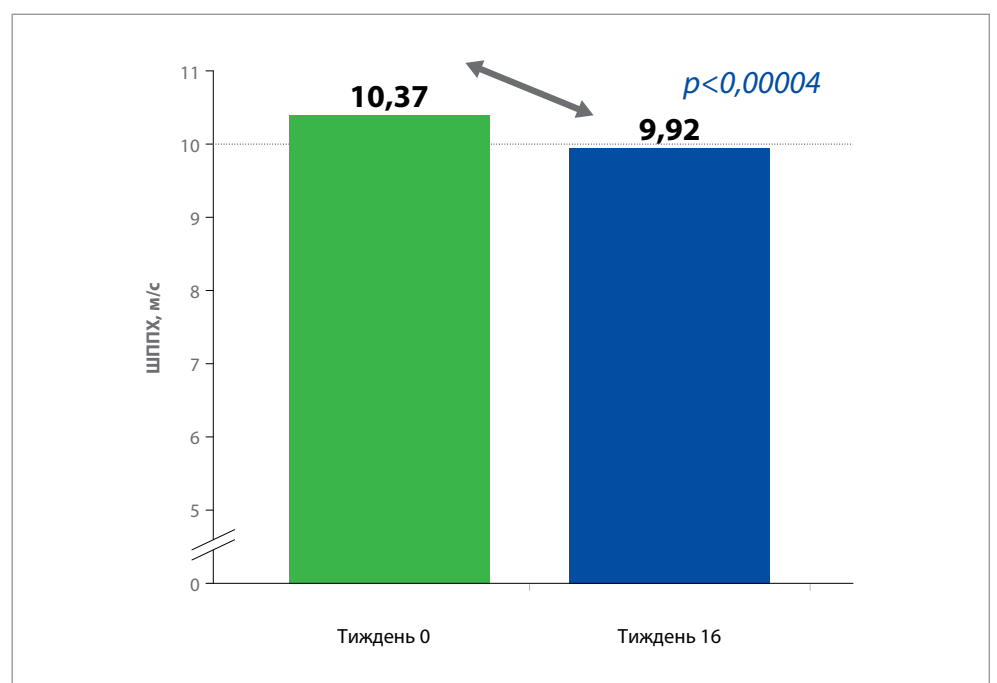


Рис. 3. ШППХ впродовж лікування ФК амлодипін/валсартан у пацієнтів з АГ 2 ступеня

індексу ерекційної дисфункції. Отриманий позитивний ефект АГТ переважно пов'язаний із властивостями валсартану. Це було продемонстровано в дослідженні VICTORY при застосуванні монотерапії валсартаном (Вальсакор) і його комбінації з ГХТЗ (Вальсакор Н) та знайшло підтвердження у випробуванні VICTORY II.

В дослідженні також було оцінено такий важливий для прихильності параметр, як зручність лікування. Загалом кожен другий пацієнт зазначав, що терапія ФК була зручнішою за попередню. Зручність полягала в можливості дотримуватися звичного способу життя, зменшенні кількості одночасно застосованих таблеток і кратності їхнього прийому, а також збільшенні ефективності порівняно з попередніми режимами лікування.

Висока ефективність, хороша переносимість та зручність застосування ФК на основі валсартану позитивно відобразилися на прихильності пацієнтів до терапії. За оцінкою використаних таблеток комплаєнс становив $\approx 100\%$ у різних групах дослідження. Безумовно, такого високого показника досягнуто в т. ч. і за рахунок ретельного спостереження в умовах клінічного дослідження. Однак моніторинг пацієнтів в умовах клінічної практики сьогодні є вимогою для досягнення та утримання цільового АТ. У проекті настанови з лікування АГ ESH (2023) з'явився новий розділ Follow up, тобто подальше спостереження за пацієнтом,

де зазначається, що подальше спостереження хворих з АГ є ключовим не лише задля констатації досягнення контролю АТ, а й для підтримки модифікації способу життя, оцінки прихильності до терапії, побічних ефектів, адаптації лікування, відстеження розвитку чи змін ураження органів-мішеней, зумовлених гіпертензією.

Дизайн дослідження VICTORY II в пацієнтів з АГ 2 та 3 ступенів із застосуванням на старті терапії препарату Валодіп (амлодипін/валсартан – 5/80 і 10/160 мг) із подальшою титрацією доз АГП, а також призначення (за потреби) потрійної ФК Ко-Валодіп (амлодипін/валсартан/ГХТЗ) повністю відповідає сучасним рекомендаціям щодо лікування АГ. Через 16 тиж терапії препаратами Валодіп і Ко-Валодіп забезпечувала оптимальне зниження АТ (навіть у хворих, які раніше отримували АГТ). Поряд із надійним контролем АТ показано додаткову органопroteкцію: покращення індексу аугментації, поліпшення центрального АТ і ШППХ, позитивний вплив на рівень альбуміну в сечі, функціонального стану ендотелію. Застосування зазначеної стратегії лікування, крім ефективного контролю АТ та додаткової органопroteкції, забезпечує високу прихильність і постійність терапії за рахунок простоти лікарського режиму (1 таблетка на день), хорошої переносимості (загальна безпека, метаболічна нейтральність), покращення якості життя пацієнтів.

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

Алгоритм ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом на амбулаторному етапі допомоги

У практиці амбулаторного етапу надання допомоги при гострому коронарному синдромі (ГКС) нерідко припускаються типових помилок, які погіршують перебіг патологічного стану та результати подальшого лікування. Тому важливо чітко розуміти принципи лікувальної тактики при ГКС як на догоспітальному етапі надання медичної допомоги, так і на етапі реабілітації. У липні відбулася Друга науково-практична конференція з міжнародною участю «Внутрішня медицина в умовах сучасних викликів». Старший науковий співробітник ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Ярослав Михайлович Лутай виступив із доповіддю «Ведення пацієнта з ГКС: амбулаторний етап допомоги».

Є певна етапність надання допомоги при ГКС. Вона починається під час доставки пацієнта в кареті швидкої допомоги (перші 120 хв), продовжується у відділенні інтенсивної терапії, далі – в інфарктному відділенні (до 28-го дня), санаторії (з 29-го дня) та кабінеті кардіолога поліклініки. При цьому важливим кроком у лікуванні ГКС є допомога на амбулаторних етапах.

Діагноз ГКС встановлюється за підозри на гострий інфаркт міокарда (ГІМ), пов'язаний із тромбозом коронарної артерії. Ініціація атеротромбозу відбувається внаслідок ускладнень атеросклерозу через активацію тромбоцитів, які утворюють так звані білий тромб після розриву атеросклеротичної бляшки. Оскільки тромбоцити є важливою складовою в розвитку ГКС, на сьогодні саме антитромбоцитарна терапія є основною в лікуванні пацієнтів із цим станом.

Надалі активація тромбоцитів призводить до активації каскаду згортальної системи крові. Внаслідок цього додатково до білого тромбу утворюється червоний тромб, який може частково перекривати просвіт коронарної артерії, після чого в пацієнта може розвинути ГКС без елевації сегмента ST (NSTEMI), який потім трансформується в ІМ без Q або нестабільну стенокардію. За статистикою, кількість таких пацієнтів становить 60-75%. У разі повної оклюзії коронарної артерії розвивається ГКС з елевацією сегмента ST (STEMI). Цей стан призводить до розвитку великовогнищового (Q) ІМ; кількість таких пацієнтів становить 25-40%.

Існують певні відмінності між пацієнтами зі STEMI та NSTEMI. Зокрема, пацієнти зі STEMI старші за віком, мають триваліший анамнез ішемічної хвороби серця, в минулому частіше переносили ГІМ або реваскуляризацію, мають більшу кількість супутніх захворювань (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, хронічна серцева недостатність, дисліпідемія та ін.). Незважаючи на те що такі пацієнти мають сприятливіший госпітальний період захворювання, їх виживання є нижчим за виживання пацієнтів із NSTEMI.

Таблиця. Рекомендації щодо довгострокового фармакологічного лікування після ГКС без елевації сегмента ST (за винятком антитромботичних препаратів)

Рекомендації	Клас	Рівень
Статини рекомендовано всім пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST. Метою є зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного значення та/або досягнення концентрації ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл)	I	A
Якщо цільове значення ХС ЛПНЩ не досягається через 4-6 тиж при максимально переносимій дозі статину, рекомендується комбінація з езетимібом	I	B
Якщо цільове значення ХС ЛПНЩ не досягається через 4-6 тиж, незважаючи на терапію статином та езетимібом у максимально переносимій дозі, рекомендується додати інгібітор PCSK9	I	B
Якщо поточний епізод ГКС без елевації сегмента ST із рецидивом, що стався менш ніж через 2 роки після першого ГКС, незважаючи на терапію статинами в максимально переносимій дозі, можна розглянути цільове значення ХС ЛПНЩ $< 1,0$ ммоль/л (< 40 мг/дл)	IIb	B

Діагностика ГКС включає визначення клінічної картини захворювання та виконання електрокардіографії (ЕКГ важливо запитати протягом перших 10 хв після того, як пацієнт озвучив скарги на біль у грудній клітці). Треба мати на увазі, що зміни на ЕКГ у пацієнтів із ГКС можуть мати дуже динамічний характер. Тому важливо проводити повторне ЕКГ-дослідження.

Також важливо визначити маркери пошкодження міокарда (тропонін та ін.); проте слід пам'ятати, що підвищення рівня маркерів відбувається лише через певний час.

Додатковими методами діагностики ГКС є ехокардіографія, що дає змогу оцінити порушення сегментарної скоротливості, та коронарографія, за допомогою якої можна виявити коронарні артерії, в котрих відбувся тромбоз.

Лікування ГКС на догоспітальному етапі передбачає:

- обмеження активності (бажано дотримуватися ліжкового режиму);
- проведення ЕКГ-моніторингу (важлива наявність дефібрилятора);
- використання кисню (тільки при сатурації $< 90\%$);
- застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) 150-300 мг;
- проведення знеболення (опіоїди, транквілізатори; тільки пацієнтам із рефрактерним болем, починати треба з мінімальних доз);
- використання нітратів (ангінозний біль, ознаки гострої лівошлуночкової недостатності, неконтрольована гіпертензія);
- застосування β -блокаторів (згідно з протоколом усім пацієнтам за відсутності протипоказань; STEMI – за відсутності ознак гострої серцевої недостатності,

атріовентрикулярної блокади, брадикардії та рівня систолічного артеріального тиску > 120 мм рт. ст.; у разі NSTEMI – за наявності принаймні двох критеріїв: вік > 70 років, артеріальний тиск < 120 мм рт. ст., частота серцевих скорочень > 110 /хв);

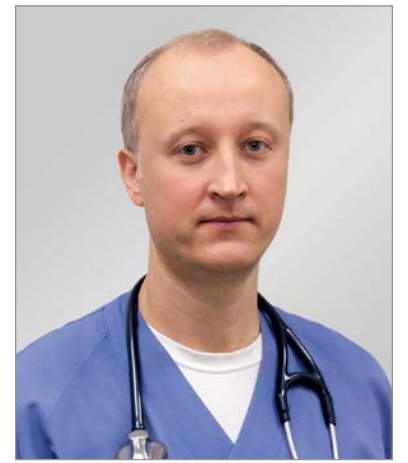
- спрямування пацієнта в клініку, де є можливість катетеризації.

Пацієнтам із NSTEMI не рекомендовано рутинне призначення інгібіторів P2Y₁₂ у разі, якщо планується раннє інвазивне втручання та при невідомій коронарній анатомії.

Пацієнтам зі STEMI потужний блокатор P2Y₁₂-рецепторів (prasugrel, тикагрелор) або клопидогрель, якщо перші два недоступні чи протипоказані, рекомендований перед проведенням (або принаймні під час) черезшкірної транслюмінальної коронарної ангиопластики з тривалістю терапії протягом 12 міс за відсутності протипоказань, як-от підвищений ризик кровотеч (Collet J.P., Thiele H. et al., 2020; Ibanez B., James S. et al., 2018).

Польськими кардіологами розроблено схему догоспітального лікування пацієнтів із ГКС (рекомендації бригадам швидкої медичної допомоги) (Kubica J. et al., 2022) (рис. 1).

Реперфузійна терапія показана всім пацієнтам зі стійкою елевацією сегмента ST і симптомами ішемії ≤ 12 год; стратегія первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) рекомендована та має переваги перед фібринолізом у встановлених часових рамках (клас рекомендації I, рівень доказів A). За відсутності протипоказань рекомендовано починати високоінтенсивну ліпідознижувальну терапію якомога раніше та підтримувати її тривалий час (I, A). Рекомендовано



Я.М. Лутай

визначити ліпідний профіль у всіх STEMI-пацієнтів якомога швидше після госпіталізації (I, C) (ESC, 2017).

При використанні статинів треба орієнтуватися не на їхню гіполіпідемічну дію, а на плейотропні ефекти, як-от пригнічення активації тромбоцитів і згортання крові, покращення ендотеліальної функції, біодоступності NO тощо (Liao J.K., 2005).

За даними метааналізу, раннє використання статинів у пацієнтів із ГКС (найкраще – до виконання ЧКВ) значно підвищує їхню ефективність (Navarese E.P. et al., 2014).

Згідно з клінічною консенсусною заявою Асоціації невідкладної серцево-судинної допомоги (ACVC) у співпраці з Європейською асоціацією превентивної кардіології (EAPC) та Робочою групою з фармакотерапії серцево-судинної системи Європейського товариства кардіологів (ESC) використання статинів має бути раннім і потужним (Strike Early and Strong). Рекомендується призначення одразу комбінованої терапії високоінтенсивним статином та езетимібом пацієнтам, які мають початковий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $> 1,8$.

Ведення пацієнта з ГКС після виписки зі стаціонару також має свої особливості. Цьогоріч опубліковано «Стратегії антитромботичної терапії в пацієнтів зі встановленою коронарною атеросклеротичною хворобою: спільний клінічний консенсус Європейської асоціації черезшкірних серцево-судинних втручань (EAPCI), ACVC та EAPC».

Основною стратегією антитромботичної терапії в пацієнтів із ГКС, яким виконувалася первинна ЧКВ і які не мають високого ризику кровотеч, є комбінація АСК і тикагрелору протягом 3 міс із подальшим скасуванням АСК і проведенням монотерапії тикагрелором. За високого ризику кровотеч, який визначається за шкалою PRECISE-DAPT або академічною шкалою, призначають комбінацію АСК і клопидогрелю протягом 1 міс із подальшою монотерапією клопидогрелем або тикагрелором. Лише невеликій кількості пацієнтів, які мають дуже високий тромботичний ризик, призначається АСК із прасугрелем протягом 12 міс. Тим пацієнтам із ГКС, яким не виконувалася ЧКВ, призначають основну

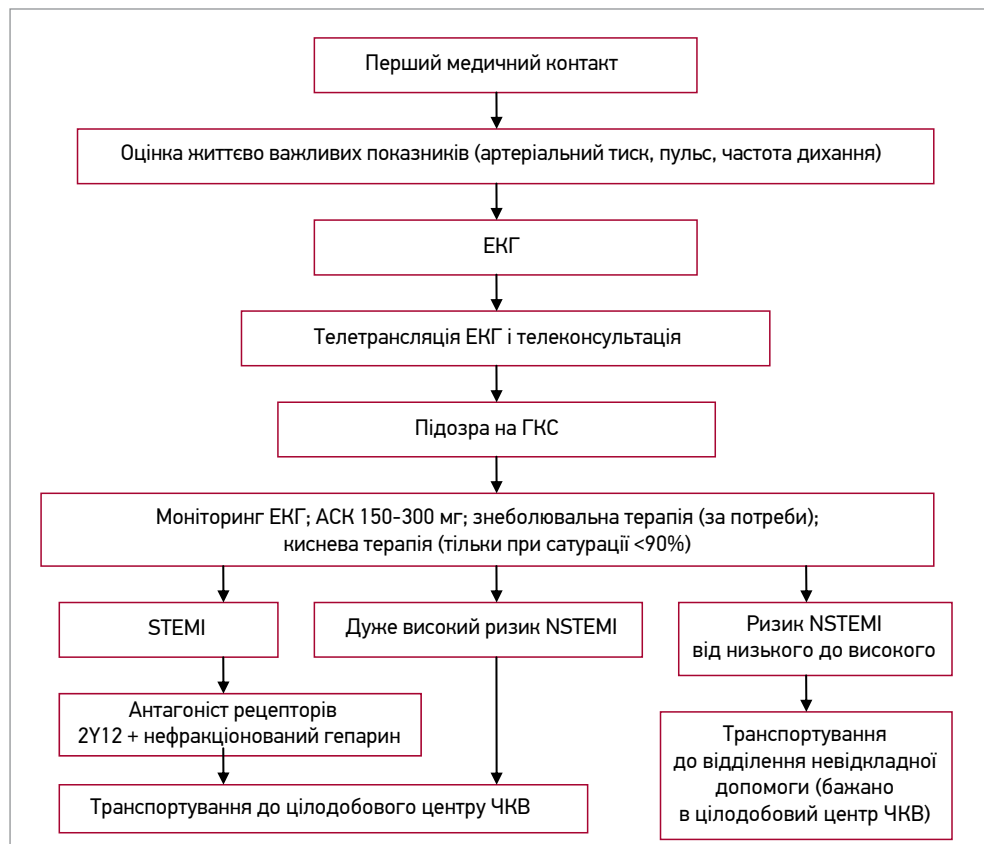


Рис. 1. Догоспітальне лікування пацієнтів із ГКС



Рис. 2. Частка пацієнтів, які досягли цільових значень ХС ЛПНЩ на тлі вторинної профілактики

терапію (АСК + тикагрелор) протягом 12 міс. Основним препаратом для пролонгування терапії пацієнтам із хронічним коронарним синдромом із попереднім ІМ (>12 міс) також залишається тикагрелор (Valgimigli M. et al., 2023).

На жаль, в Україні дуже часто не досягаються цільові значення ХС ЛПНЩ. За даними обсерваційного дослідження DA VINCI, у якому взяли участь 2154 пацієнти з Центральної та Східної Європи (Чехія, Угорщина, Польща, Румунія, Словаччина, Україна; червень 2017 р. – листопад 2018 р.), лише 9% українських пацієнтів досягали цільового рівня після проведення вторинної профілактики (Vrablik M., Seifert B., Parkhomenko A. et al., 2021) (рис. 2).

Серед інших препаратів для лікування ГКС інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) рекомендовано з першої доби ГІМ у пацієнтів з ознаками серцевої недостатності, дисфункцією лівого шлуночка, цукровим діабетом або переднім ГІМ. Також інгібітори АПФ слід розглянути в усіх пацієнтів за відсутності протипоказань. Блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) є альтернативою інгібіторам АПФ у пацієнтів із серцевою недостатністю або систолічною дисфункцією лівого шлуночка, за непереносимості інгібіторів

АПФ. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів рекомендовано пацієнтам із фракцією викиду лівого шлуночка <40% і серцевою недостатністю або цукровим діабетом, які вже отримують інгібітори АПФ і β-блокатори, за відсутності порушень функції нирок або гіперкаліємії (Collet J.P., Thiele H. et al., 2020; Ibanez B., James S. et al., 2018; Flather M.D. et al., 2000).

У нещодавньому дослідженні, метою якого було визначити прогностичну значущість оптимальної медикаментозної терапії після ГКС (були включені 9375 пацієнтів, які вижили протягом 30 днів після ЧКВ), усі учасники отримували 5 класів препаратів (АСК, інгібітори P2Y12, β-блокатори, інгібітори АПФ або БРА та статини) й були розподілені на 3 групи: оптимальної терапії (пацієнти отримували препарати всіх 5 класів), група терапії, близької до оптимальної (препарати 4 класів), і група неоптимальної терапії (препарати 3 класів). Смертність у віддаленому періоді залежно від терапії становила: в групі оптимальної терапії – 8,2%, у групі терапії, близької до оптимальної, – 10,5%, у групі неоптимальної терапії – 16,8% (Yudi M.V. et al., 2020).

Підготував Олександр Соловійов

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштово-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, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1104,55 грн,

на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 791,45 грн,

на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 949,00 грн,

на півріччя – 477,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 620,80 грн,

на півріччя – 310,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 635,16 грн,

на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

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

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

ПЕРЕДПЛАТА НА 2023 РІК!



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



НЕЙРОЦИТИН® С

20
ДНІВ ТЕРАПІЇ

ЩОБ «ПОТІМ»
НЕ ПЕРЕЙШЛО
В «НІКОЛИ»



Відновлення когнітивних функцій хворих



Покращення пам'яті, концентрації, уваги



Усунення головних болей, запаморочення



Стабілізація емоційного стану



НАЙБІЛЬШИЙ¹ оральний розчин цитиколіну 200 мл – сприяє дотриманню курсу терапії!

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОЦИТИН® С (NEUROCITIN C). Склад: діюча речовина: citicoline; 1 мл розчину містить цитиколіну натрію 104,5 мг (у перерахуванні на цитиколін 100 мг); допоміжні речовини: калію сорбат; метилпарагідроксibenзоат (E 218); пропілпарагідроксibenзоат (E 216); сорбіт (E 420); гліцерин; натрію цитрат дигідрат; сахарин натрію; лимонна кислота, моногідрат; вода для ін'єкцій. Показання. Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до цитиколіну або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. Упаковка. По 30 мл, або по 100 мл, або по 200 мл розчину у полімерному флаконі. По 1 флакону разом з оральним шприцом у пачці з картоном. Категорія відпуску. За рецептом. 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. Реєстраційне посвідчення: UA/19253/01/01 от 15.03.2022 наказ №486 от 15.03.2022. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

ЮРІЯ-ФАРМ



«Синаптичний сплеск»: як підтримати когнітивні функції, щоб «потім» не перейшло в «ніколи»

За матеріалами циклу вебінарів

На платформі «Міжнародний конгрес з інфузійної терапії», котра є провайдером безперервного професійного розвитку для працівників охорони здоров'я в Україні, навесні в рамках Школи когнітивних порушень відбувся цикл вебінарів «Синаптичний сплеск». Доповідачем на всіх заходах був завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос.

Проєкт тривав 3 місяці, упродовж яких до навчання приєднались >3500 неврологів і терапевтів. Кожен вебінар був ретельно підготовлений та проведений для того, щоб надати лікарям-практикам результати найсвіжіших наукових досліджень і практичні рекомендації, що стосуються діагностики, а також лікування когнітивних порушень. Загалом учасники мали можливість прослухати 7 тематичних вебінарів, поставити спікеру запитання.

Когніції: що це таке?

Таку назву мала лекція, котра відкривала цикл вебінарів. На початку доповіді Михайло Михайлович пояснив, що когніція – це думання (в широкому розумінні цього поняття), яке належить до процесу, що передбачає знання, розуміння, запам'ятовування та спілкування, а також нагадав, що наші думки засновані на концепціях – уявних групуваннях об'єктів, подій або ідей. Це дозволяє нам розподіляти великі обсяги інформації, а також не розглядати кожен нову інформацію як унікальну. Ми організуємо концепції в ієрархії категорій; це є частиною нашої схеми розуміння і допомагає при вирішенні проблем.

Спікер розповів, що під час розв'язування задач наш мозок застосовує 3 основні підходи:

- алгоритм – методична та логічна процедура, яка гарантує вирішення проблеми. Водночас розглядаються всі можливі варіанти, що гарантує правильне рішення, але потребує багато часу;
- евристика – стратегія емпіричного правила, що часто дозволяє нам робити висновки й ефективно вирішувати проблеми. Цей підхід є швидким, але не виключає помилкових суджень. Евристика може зумовити надмірну самовпевненість. Так, оцінка ймовірності проблем аналізується на основі їхньої наявності в пам'яті, тобто якщо випадки легко спадають на думку (можливо, через їхню яскравість), ми припускаємо, що такі події є звичайним явищем. На заваді пошуку істини може стати підтверджене упередження – схильність шукати інформацію, що підтверджує наші упередження, а також ігнорувати суперечливі докази. Іноді це складно відпустити через надмірну самовпевненість (тенденцію бути впевненішим, ніж правим) і наполегливість віри (чіпляння за свої початкові концепції);
- інсайт – раптове та нове усвідомлення вирішення задач, невимушене, негайне, автоматичне відчуття або думка (на відміну від явного свідомого міркування).

Крім того, професор М.М. Орос розповів про поняття «ментальний набір» – означає схильність людини підходити до вирішення проблеми певним чином й особливим способом, що був ефективним у минулому, а також зупинився на декількох завданнях, які доводять важливість відходу від жорсткого ментального набору та схильності впадати в усталені моделі мислення.

Окремо доповідач розповів про те, що в міру старіння люди втрачають здатність до пластичності мислення через вікові зміни, а також зазначив, що одним із методів впливу на такі процеси є призначення холінергічних препаратів, зокрема цитиколіну, який регулює процеси цитопластичності та нейропластичності.

Когнітивні порушення та когнітивні спотворення

Цій темі було присвячено другий вебінар. Професор запитав в онлайн-аудиторії: «Чи можна ставити знак рівності між когніціями та пам'яттю?». Згодом пояснив, що когніції – це психічна дія чи процес отримання знань та розуміння через думки, міркування, досвід і чуття, процес отримання інформації з навколишнього середовища, її аналізу і використання в повсякденній активності. До когнітивних функцій належать гнозис, інтелект, мова, практики, у т. ч. пам'ять.

Під час розповіді про когнітивні порушення Михайло Михайлович наголосив на важливості диференційної діагностики когнітивних порушень і когнітивних викривлень, а також на тому, що люди часто самовпевнено покладаються на початкові судження і впадають в шаблонну поведінку, що проявляється як когнітивне викривлення (табл. 1).

Таблиця 1. Класифікація когнітивних викривлень

Когнітивні викривлення, пов'язані з поведінкою й ухваленням рішень (наприклад, славнозвісна «помилка того, хто вижив»)
Когнітивні викривлення, асоційовані з можливостями та стереотипами
Соціально зумовлені когнітивні викривлення
Когнітивні викривлення, пов'язані з помилками пам'яті

Під час розповіді про нейробіологію когнітивних викривлень М.М. Орос зазначив, що в 2016 році американські вчені довели таке: коли людина чує інформацію, яка суперечить її переконанням, у неї активуються ті самі зони головного мозку, що і за фізичної



М.М. Орос

загрози (Kaplan J.T. et al., 2016). Важливо розуміти, що основне завдання мозку – зовсім не логічні міркування, а самозахист.

Окремо спікер зупинився на легкому та складному нейрокогнітивному розладі та підкреслив, що сьогодні велику роль відіграють постінсультні когнітивні порушення, особливо в молодих пацієнтів, оскільки вони є предикторами розвитку деменції. Наразі, на жаль, немає лікарських засобів, які б гарантовано усували когнітивні порушення, тому основною задачею лікаря є відокремлення когнітивних порушень від когнітивних викривлень; у разі наявності порушень – визначити метод можливого впливу саме на клітини мозку, біосинтез певних мембран. Одними із препаратів вибору можуть стати донатори холіну, що є попередниками ацетилхоліну, стимулюють нейрогенез, чинять мембраностабілізуювальну активність.

Судинні розлади та когнітивні порушення

У ході третьої лекції професор М.М. Орос детально зупинився на судинних розладах і когнітивних порушеннях. Він розпочав свою доповідь з інформації про 3 важливі аспекти здоров'я мозку, котрі включають:

- вітамін D: необхідний для імунної функції мозку, запальних процесів і нормального функціонування;
- холін: зменшує запалення, впливає на швидкість передачі нервових сигналів і запобігає підвищенню рівня гомоцистеїну;
- здоров'я кишечника: кишечник – це другий мозок, з якого бактерії передають інформацію до мозку через блукаючий нерв (n. vagus). У кишечнику синтезується ≈95% серотоніну та 50% дофаміну.

Під час висвітлення інформації про вплив судинних порушень на розвиток когнітивних навичок доповідач зазначив, що зазвичай у 6-32% пацієнтів з інсультом розвивається деменція; навіть транзиторні ішемічні атаки сприяють погіршенню когнітивних функцій (Gorelick P.V. et al., 2015), причому деменція зазвичай пов'язана з інсультом у домінуючій півкулі, а численні інсульти в недомінуючій півкулі спричиняють зниження інтелекту (Mijajlovic M.D. et al., 2017).

Ішемічний інсульт має імуномолекулярні механізми – насамперед це вмикання мікроглії та активація базальної мембрани, що зумовлює запалення й атрофії, у т. ч. атрофії гіпокампа. Системне запалення активує протизапальні компоненти, що впливає на проникність ендотелію.

Професор М.М. Орос підкреслив, що, за даними спеціалістів Американської академії неврології, у 2001 році не проводилося адекватно контрольованих досліджень, які б демонстрували фармакологічну ефективність будь-якого агента за ішемічної судинної (мультиінфарктної) деменції.

На сьогодні існують 4 потенційні стратегії при лікуванні пацієнтів із судинними когнітивними порушеннями (табл. 2).

У схемах нейровідновлювального лікування застосовується також Тівортін®, який діє як фізіологічний вазодилататор, зменшує спазм судин, покращує перфузію головного мозку (Курята О.В. та ін., 2019).

Таблиця 2. Терапевтичні стратегії в разі судинних когнітивних порушень

Стратегія	Коментарі
Симптоматична терапія: інгібітори антихолінергетери, антагоніст NMDA-рецепторів	Зазначені препарати не досягли рівня мінімальної клінічної ефективності FDA та не були схвалені для цього показання
Специфічна терапія, спрямована на фактори ризику (цукровий діабет, гіперхолестеринемія тощо)	Упродовж останніх 25 років вивчалася ефективність антигіпертензивних препаратів і статинів для запобігання виникненню деменції (Forette F. et al., 1998; Lithell H. et al., 2003; McGuinness B. et al., 2016; Williamson J.D. et al., 2019; Zhang H. et al., 2019). Більшість із цих досліджень мали сумнівні та парадоксальні висновки, що наразі не дозволяє розглядати зазначені засоби як ефективні для попередження судинних когнітивних порушень
Модифікація мультикомпонентних факторів ризику судинних когнітивних порушень	За даними досліджень, зміни способу життя не забезпечують суттєвого покращення когнітивних функцій або відтермінування виникнення когнітивних розладів (Matz K. et al., 2015; Ngandu T. et al., 2015)
Нейровідновлювальна терапія	На чільне місце лікарі Американської академії неврології ставлять цитиколін, що є природним прекурсором для синтезу фосфоліпідів, а також донатором холіну при біосинтезі ацетилхоліну (Fioravanti M. et al., 2005)

Продовження на стор. 28.

«Синаптичний сплеск»: як підтримати когнітивні функції, щоб «потім» не перейшло в «ніколи»

Продовження. Початок на стор. 27.

Доповідач зазначив, що судинні когнітивні порушення залишаються значною проблемою, тому має сенс використовувати для їхнього лікування лише препарати з доведеною ефективністю і відмовитися від тих, користь яких є сумнівною.

Цукровий діабет і когнітивні порушення

Четвертий вебінар був присвячений взаємозв'язку цукрового діабету (ЦД) та когнітивних порушень.

Під час розповіді щодо впливу ЦД на когнітивні здібності Михайло Михайлович спочатку зупинився на впливі ЦД на нервову систему, а також зауважив, що патологія периферичної нервової системи за ЦД є добре вивченою, чого не можна сказати про порушення з боку центральної нервової системи, а головний мозок взагалі сприймається як той орган, який потребує достатньої кількості глюкози. Професор нагадав, що для поглинання глюкози мозку не потрібен інсулін, але при метаболічних порушеннях мозку може бракувати кисню для її утилізації, а це зумовлює накопичення токсичних сполук і розвиток енцефалопатії.

До основних симптомокомплексів діабетичної енцефалопатії належать:

- неврозоподібні стани, що розвиваються внаслідок нестійкої адаптації пацієнтів;
- органічна неврологічна симптоматика;
- порушення когнітивних функцій з переважанням нейродинамічних і регуляторних розладів, при цьому ступінь когнітивних розладів не корелює зі складністю судинних ускладнень.

За порівняння впливу на когнітивні функції ЦД 1 та 2 типів Михайло Михайлович зауважив про більший ризик виникнення порушень когніцій саме в пацієнтів із 2 типом патології (як наслідок гіперглікемії та васкулярних розладів). ЦД 2 типу збільшує імовірність виникнення когнітивних порушень у 1,2 раза, хвороби Альцгеймера – в 1,5 раза, судинної деменції – у 2,5 раза.

На тему фармакотерапії деменції, що розвинулася на тлі ЦД, професор зазначив таке: існують препарати, які входять до першого пулу надання допомоги, але серед них немає жодного, який би відновлював когнітивні функції, тому можна використовувати засоби, котрі застосовуються під час лікування хвороби Альцгеймера (ХА) (особливо ті, що впливають на клітинні мембрани, наприклад, цитиколін). Саме вплив цитиколіну як стабілізатора клітинної мембрани надає змогу зупинити каскад патологічних процесів.

Окремо спікер зупинився на основних умовах профілактики когнітивних порушень при ЦД і нагадав слухачам, що до них належать нормалізація артеріального тиску, маси тіла, достатня фізична активність, постійна самоосвіта, хороший настрій і наявність життєвої мети.

Що стоїть за словом «деменція»?

П'ята лекція стосувалася різних аспектів деменції. Михайло Михайлович розповів, що ХА є ознакою цієї проблеми – деменції. Це нейродегенеративне захворювання, на яке страждають 24,3 млн людей віком ≥ 65 років, а це складає 10% населення світу. ХА – найчастіша причина деменції у похилому віці; її діагностують у 50% хворих із деменцією.

Сьогодні найприйнятнішою версією патогенезу цього захворювання є теорія амілоїдного каскаду, відповідно до якої головна причина процесу – порушення метаболізму білка-посередника амілоїду (amyloid precursor protein, APP), надлишкове його відкладення, що зумовлює численні метаболічні порушення, в т. ч. запуск гіперфосфорилування тау-білка.

Макроскопічно це проявляється атрофічним процесом, що охоплює тім'яну, скроневу, лобову частки головного мозку. В разі мікроскопічного дослідження виявляється масивна втрата нейронів кори, гіпокампа, а також базального ядра Мейнерта та блакитної плями.

Професор зауважив, що основою активного лікування, за даними Американської академії неврології, є активізація ацетилхолінових процесів у мозку, що спричиняють збуджувальний ефект на стовбур мозку, опосередкований полегшенням таламічних збудливих проєкцій. Водночас відомо, що нейрони базального ядра проєктуються на весь неокортекс, підтримують увагу та когнітивну обробку вищого щабля, а ядро діагональної смуги та ядра медіальної перегородки проєктуються в гіпокамп і генерують його тета-ритм, що важливо для пам'яті.

Отже, методом лікування таких пацієнтів, окрім серотонінергічного, норадренергічного та дофамінергічного підходів, є активізація ацетилхолінових похідних. Використання цитиколіну, який є джерелом холіну, спричиняє нормалізацію метаболізму холіну, зменшення активації негативних процесів, активацію стимулювальних процесів. Саме тому пригнічуються процеси деструкції мембрани, а також зменшується кількість вільних радикалів (Alvarez-Sabin J., 2013).

Когніції та депресія

Шоста онлайн-зустріч була присвячена когніціям та депресії. «Можна сказати, що сьогодні ми говоримо про ту патологію, яка найбільше впливає на життя людини», – розпочав свою лекцію професор М.М. Орос, а також повідомив, що в сучасному суспільстві тягар психічних захворювань, у т. ч. депресії, у 1,5 рази перевищує тягар усіх видів онкологічної патології і в 7 разів – усіх інфекційних хвороб. Діагностичні критерії депресії наведено в таблиці 3.

Депресивний (знижений) настрій
Втрата інтересу та задоволення від життя
Зміна маси тіла
Порушення сну
Психомоторне збудження або загальмованість
Втомлюваність
Відчуття власної неповноцінності
Складність концентрації думок
Суїцидальні ідеї

Михайло Михайлович наголосив, що депресія – це складніше, ніж знижений настрій; згідно з ICD-10, знижена здатність думати чи концентруватися та складність при ухваленні рішень є визначальними симптомами депресії. Когнітивні розлади характерні для 94% пацієнтів (Congradi H.J. et al., 2011) і зберігаються в 71% хворих, що відповіли на терапію (McClintock S.M. et al., 2011). Органічна основа цих симптомів – формування амілоїднегативного порушення структури тканини головного мозку з руйнуванням синаптичних зв'язків.

Окремо доповідач зупинився на диференційній діагностиці депресії та деменції, оскільки їхні прояви часто схожі, а також на лікуванні депресії. Останнє має передбачати призначення антидепресантів, у т. ч. прокогнітивних, і психостимуляторів (при апатичному компоненті).

Під час розповіді про терапію когнітивних порушень професор зауважив про відсутність на сьогодні лікарських засобів, ефективність яких у цій площині є достеменно доведеною, однак спеціалісти Американської академії неврології на щорічному

з'їзді в 2019 році повідомили про можливість використання із цією метою цитиколіну, який здатен потенціювати нейропластичність, слугує натуральним прекурсором для синтезу фосфоліпідів, а також постачає холін для біосинтезу ацетилхоліну.

Епілепсія та когнітивні зміни особистості

Заключну лекцію Михайло Михайлович розпочав із нагадування про те, що епілепсія – це захворювання нервової системи, за якого виникають неврологічні, когнітивні та поведінкові розлади, причому психологічні, неврологічні, когнітивні розлади можуть бути першими проявами хвороби й передувати безпосередньо судомним нападам. Так, майже 50% пацієнтів з епілепсією віком 60-95 років мають дефіцит уваги та пам'яті; лише у 25-29% з них спостерігаються суб'єктивні скарги.

«Епілепсія – це не тільки напади», – зазначив професор щодо епілептогенезу, а також повідомив, що в пацієнтів можуть спостерігатися епілептична деградація, епілептоїдна акцентуація, депресії та психози. Побічні ефекти протисудомних препаратів часто спрямовані на психоемоційний стан і когнітивні функції; саме нейропсихологічне тестування, а також діагностика депресії дозволяють лікарю вчасно помітити проблему.

Що можна використовувати для лікування когнітивних розладів? Одним із перспективних підходів є використання цитиколіну, що стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, забезпечує достатній синтез ацетилхоліну – головного медіатора центральної нервової системи, захищає клітини нервової системи, достовірно покращує пам'ять, увагу, виконавчі функції, орієнтацію в просторі. За даними Американської академії неврології, використання цитиколіну є доцільним і ефективним.

Підсумовуючи тему епілепсії та когнітивних змін за її наявності професор зазначив, що порушення когнітивних функцій дуже часто зустрічається при фармакорезистентності структурних осередків епілепсії, причому когнітивні порушення можуть обумовлюватися декількома механізмами, котрі здатні співіснувати (наприклад, депресія, вплив лікарських засобів, органічні ураження, епілептичні процеси). Водночас спікер підкреслив, що пацієнтам варто проводити обстеження когнітивних функцій навіть у разі відсутності скарг хворого, особливо при політерапії, фармакорезистентності й органічних ураженнях головного мозку, оскільки отримана оцінка може мати вирішальне значення для ідентифікації можливого хірургічного лікування.

Отже, за більшості когнітивних порушень доцільним є призначення препаратів цитиколіну. На вітчизняному фармакологічному ринку цитиколін представлений, зокрема, препаратом Нейроцитин® С (виробник – ТОВ «Юрія-Фарм»), який можна використовувати для пероральної терапії; випускається у вигляді розчину, що значно покращує комплаєнс і дотримання схеми лікування.

Розчин є кращим за таблетку, оскільки більшість пацієнтів, котрі потребують призначення цього препарату, мають дисфагію (утруднене ковтання), проблеми із травленням або всмоктуванням, звичай подрібнюють таблетки чи капсули. Розчин, на відміну від твердих форм, краще ковтається та засвоюється. Нейроцитин® С має найбільший на ринку розмір флакона (200 мл), якого вистачає на повний 20-денний курс лікування.

У ході вебінарів професор М.М. Орос неодноразово наголошував на тому, що в разі ухвалення рішення про призначення цього препарату потрібно пам'ятати таке: всі зусилля спеціаліста повинні бути спрямовані на збереження мозку людини; призначати донатор холіну слід тоді, коли ще є що зберігати, адже коли хворий уже перейде в стадію вираженої деменції, ми не зможемо допомогти. Наше завдання – не пропустити порушення когніцій, а також не допустити їхнього нарощення, щоб «потім» не перейшло в «ніколи».

Підготувала Юлія Котикович

Як запобігти інсульту: поради сімейному лікарю та пацієнту

18-19 травня в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Роль первинної медичної допомоги в системі охорони здоров'я України» (до Всесвітнього дня сімейного лікаря), присвячена первинній та паліативній допомозі в практиці сімейного лікаря, актуальним питанням фармакотерапії у сімейній медицині. Доктор медичних наук, професор Іван Савович Зозуля висвітлив тему «Як запобігти новому інсульту: поради сімейному лікарю та пацієнту», детально розказав про фактори ризику виникнення цереброваскулярних захворювань та актуальні методи профілактики серцево-судинної патології.



I.S. Зозуля

Профілактичні заходи, спрямовані на уникнення інсульту, мають актуальність для лікарів багатьох спеціальностей, як-от неврологів, кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів. Тема профілактики виникнення епізоду гострого порушення кровообігу є не новою, але саме через її важливість потрібно пам'ятати про те, які існують рекомендації щодо зменшення ризику інсульту. Будь-яке порушення мозкового кровообігу (транзиторна ішемічна атака, ішемічний або геморагічний інсульт) може зумовити інвалідизацію та зменшення тривалості життя пацієнта.

Інсульт – захворювання XXI століття. Якщо раніше вважалося, що схильні захворіти лише люди літнього віку, то сьогоднішня статистика переконує у протилежному. Молоде покоління також страждає на інсульт. Неправильний або малорухливий спосіб життя, нездорове харчування, стресові ситуації, нестача сну та відпочинку, надмірне вживання алкоголю, куріння стають основними причинами захворювання. Часто захворювання спричиняє дуже серйозні наслідки: повну чи часткову паралізацію, проблеми з диханням або мовою і навіть летальні випадки.

Відомо, що в кожній людині існують фактори ризику виникнення інсульту, тобто стани та захворювання, котрі підвищують ризик його появи. Наявні 10 головних факторів ризику, які в 90% випадків можуть зумовити інсульт. І.С. Зозуля наголосив, що загалом фіксуються >50 факторів, що можуть спричинити судинну катастрофу. Всі фактори ризику розподіляються на 2 основні групи: ті, що не корегуються, та ті, що корегуються.

До першої групи (тобто до факторів ризику, що не корегуються) належать: вік, стать, спадковість, судинні катастрофи в анамнезі (інсульт, інфаркт міокарда чи транзиторна ішемічна атака), раса. Потрібно зазначити, що у віці >55 років протягом кожних 10 років ризик виникнення інсульту подвоюється. Хоча геморагічний інсульт часто стається в молодих пацієнтів, з віком збільшується кількість коморбідних захворювань (артеріальної гіпертензії – АГ, цукрового діабету – ЦД), що і спричиняє таку статистику. Також відомо, що в чоловіків ризик інсульту є вищим, ніж у жінок. Це пов'язано з різним способом життя та різноманітними факторами ризику серед чоловіків і жінок.

До другої групи (тобто до факторів ризику, що корегуються) належать:

- АГ;
- фібриляція передсердь;
- гіперхолестеринемія;
- ЦД;
- шкідливі звички (куріння, зловживання алкоголем);
- надмірна маса тіла й ожиріння;
- малорухливий спосіб життя;
- часті стреси та депресії;
- нездорове харчування.

Як запобігти інсульту?

Запобігання інсульту значною мірою залежить від способу життя (50%), спадковості (20%), умов життя та екологічних умов (20%), медичної допомоги (10%). Зазначається, що пацієнти, які мають

фактори ризику, що не корегуються, але дотримуються здорового способу життя, з меншою імовірністю захворіють на інсульт.

Важливим фактором у запобіганні інсульту є АГ. Потрібно пам'ятати, що артеріальний тиск (АТ) – це нестабільний показник; він змінюється протягом доби. Нормальним АТ вважають рівень <140/90 мм рт. ст. Проте рекомендований АТ складає 120/80 мм рт. ст. для будь-якого віку. Якщо АТ становить 135-145/90-100 мм рт. ст., необхідно подумати про зміну способу життя та почати шукати фактори ризику, які зумовлюють збільшення АТ. Якщо показник постійно є >150/90 мм рт. ст., хворому рекомендовано звернутися до лікаря, а також проводити регулярне вимірювання (2 р/добу) АТ, особливо в разі застосування медикаментозних засобів. У деяких рекомендаціях запропоновано вимірювати АТ лише 2-3 р/тиж. Але професор І.С. Зозуля наголосив, що з огляду на особистий клінічний досвід доцільнішою є рекомендація щоденного вимірювання пацієнтам зі встановленим діагнозом АГ, особливо в разі перенесеного інсульту.

Крім того, важливо уникати стресових ситуацій, тренувати стресостійкість, зменшувати психоемоційне навантаження (за можливості). Наразі в Україні в умовах воєнних дій неможливо позбутися стресових факторів, тому можна припустити, що після закінчення бойових дій кількість пацієнтів з АГ лише зросте. Важливо позбутися шкідливих звичок, особливо куріння. Нікотин підвищує АТ, згущує кров, що може спричинити тромбози. Куріння зумовлює не лише серцево-судинні захворювання, а й інші патології.

Вважають, що АГ, ЦД і гіперхолестеринемія – це фактори, які майже завжди йдуть поряд та наявні в пацієнта з інсульту. ЦД підвищує ризик інсульту у 8-9 разів. Якщо рівень глюкози в крові >7 ммоль/л, йдеться про високу ймовірність ЦД, тому важливо вже на цьому етапі розпочати корегувати рівень глюкози. У хворого із ЦД і супутньою АГ (згідно з міжнародними рекомендаціями) АТ має бути <130/80 мм рт. ст. Значну роль у корекції рівня глюкози в пацієнтів із ЦД відіграють здорове харчування та регулярне дозоване фізичне навантаження.

Гіперхолестеринемія здебільшого не має специфічних симптомів, але зумовлює значні ускладнення в майбутньому. В сучасній діагностиці використовують не лише рівень загального холестерину, а і його форми. Вагоме значення мають рівні саме холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності. 80-85% холестерину утворюється в печінці, хоча це залежить від генетичної схильності. Знання впливу генетичних факторів відіграє не останню роль у діагностиці та розумінні процесів виникнення серцево-судинних подій, оскільки в 2 пацієнтів, котрі мають однакове харчування, можуть спостерігатися різні рівні холестерину. Підвищений рівень холестерину регулюється раціональним харчуванням і статинотерапією. Хоча існує багато досліджень, які свідчать про можливі побічні ефекти від прийому статинів (наприклад, м'язовий біль, біль у суглобах), користь від прийому цих лікарських засобів значно перевищує

негативні наслідки. Важливо наголошувати пацієнтам, що жодні медикаментозні засоби не здатні замінити здорового харчування.

Наявні певні рекомендації, що стосуються здорового харчування:

- харчування має бути різноманітним і поживним;
- необхідно уникати екстремальних дієт та харчових добавок;
- споживання води – в межах 2-2,5 л/добу. Однак можлива корекція залежно від активності протягом дня;
- потрібно зменшити кількість тваринних жирів;
- червоне м'ясо варто вживати не більше 2 р/тиж;
- необхідно уникати солодких газованих напоїв;
- варто споживати більше рослинної олії (оливкової, кукурудзяної, соняшникової), горіхів (до 30 г/день);
- можливе вживання чорного шоколаду та кави – 10-20 г/день. Натуральна кава і чай можуть зменшувати ризик серцево-судинних захворювань. Необхідно також відмовитися від надмірного вживання алкоголю.

Серед інших рекомендацій щодо зменшення ризику виникнення інсульту – регулярна фізична активність, яка не лише може покращити настрій, зменшити рівень стресу, а й допомагає підтримувати масу тіла, мінімізує ризик серцево-судинних подій та ЦД. Важливо бути фізично активним щонайменше 30-60 хв/день. Однак необхідно брати до уваги захворювання, які має пацієнт, адже, наприклад, хворий з вадами серця, серцевою недостатністю хоча й потребує регулярної фізичної активності, але його можливості є обмеженими, тому фізичні навантаження слід підбирати індивідуально.

Пацієнти, які не мають регулярної фізичної активності, часто жаліються на проблему стосовно надмірної маси тіла, яка збільшує ризик АГ, отже, й інсульту. Збільшення маси тіла залежить від двох факторів: калорійності харчування та фізичної активності. Не можна не згадати про необхідність нормалізації маси тіла, оскільки метаболічний синдром зумовлює підвищення АТ та тромбоутворення.

Однією з вагомих причин виникнення інсульту є стресові ситуації, оскільки стрес не лише виснажує емоції, а й руйнує фізичне та психічне здоров'я людини. Важливим фактором стабільного емоційного стану є соціальні зв'язки, як-от активний відпочинок із сім'єю, прогулянки з дитиною, зустрічі з друзями, а також дотримання балансу між робочими процесами та відпочинком.

Остання, але не менш вагома рекомендація, про яку зазначив спікер у своїй доповіді, – це регулярне відвідування свого сімейного лікаря.

Отже, існує багато факторів ризику інсульту, які ми не здатні корегувати. Але водночас є чимало факторів ризику, які можливо і потрібно корегувати. Знання і виконання профілактичних заходів знижує ризик захворювання на інсульт у рази.



Хронічний больовий синдром. Звільнитися з капкана: управління болем у суглобах та хребті

Хронічний больовий синдром – це своєрідний мультикомплекс, що поєднує у собі відразу декілька типів болю: ноцицептивний, дисфункціональний та нейропатичний. Особливий інтерес зумовлює нейропатичний біль, пов'язаний з органічним ушкодженням структур периферичної або центральної нервової системи, відповідальних за контроль та проведення больових імпульсів.

У міру того, як біль стає хронічним, а в його підтримці спостерігається переважання центральних патофізіологічних механізмів, ефективність традиційних анагетиків починає знижуватися. Це потребує інших підходів до терапії: вони мають бути спрямовані насамперед на відновлення морфофункціональних ушкоджень у нервовій системі. З цього погляду перспективними є препарати нуклеотидів, що мають трофічний і регенеративний вплив на нервово волокно, а також сприяють відновленню його мієлінової оболонки. За даними численних клінічних досліджень, використання нуклеотидів сприяє послабленню симптомів і поліпшенню функціональної активності серед пацієнтів із хронічним больовим синдромом, зокрема нейропатичного генезу.

Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, поширеність нейропатичного болю в популяції становить 5-20%. Периферичний нейропатичний біль, що виникає за ушкодження периферичної нервової системи, характерний для поліневропатії, постгерпетичної невралгії, мононевропатії, плексопатії, радикулопатії, комплексного регіонарного больового синдрому. За ушкодження центральної нервової системи нейропатичний біль може розвиватися в пацієнтів із розсіяним склерозом, травмою спинного мозку, мієлопатією, сирингомієлією, після інсульту.

Нейропатичний біль – результат зазвичай порушення клітинної сигналізації нейронів. Ушкоджені нерви продовжують надсилати сигнали до центральної нервової системи, що зумовлює постійне відчуття болю через периферичну та центральну сенсibiliзацію, яка виникає у зв'язку зі змінами в іонних каналах, стимуляцією імунних клітин, впливом речовин, котрі виробляються гліальними клітинами, а також модуляцією генної експресії.

Нейропатичний біль клінічно характеризується гіпералгезією (підвищеною больючистію) ураженої ділянки та алодинією (больовою реакцією на не больові подразники). Інші сенсорні порушення, пов'язані з нейропатичним болем, включають дизестезію (нетипове відчуття, яке може бути вкрай сильним та/або супроводжуватися болем), парестезію (змінені відчуття, як-от оніміння, поколювання чи відчуття «мурашок»), гіперпатію (підвищену реакцію на серію подразників із подальшим подовженням больових відчуттів після припинення дії подразника), делокалізацію (виникнення болю в ділянці тіла при подразненні іншої ділянки). Найчастішими проявами нейропатичного болю є поколювання, оніміння, відчуття печіння та гострий біль. Більшість пацієнтів скаржаться на постійний або інтермітувальний біль, що виникає спонтанно і може посилюватися під час руху чи дотику. Також характерною особливістю

нейропатичного болю є його стійкість; часто цей біль перситує навіть через тривалий час після загоєння первинної травми. Ще одна несприятлива властивість нейропатичного болю, що ускладнює його лікування та значно знижує якість життя пацієнтів, – його схильність до швидкого прогресування і хронізації ще на самому початку больового процесу.

Мета лікування нейропатичного болю – його контроль та збереження функціональної активності пацієнтів. У терапії болю зазвичай використовуються такі лікарські препарати, як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антиконвульсанти, опіоїди, міорелаксанти, антидепресанти. Однак застосування цих речовин може становити значний ризик виникнення серйозних побічних явищ, а також спричиняє звикання та зниження ефективності лікування. Актуальним напрямом у лікуванні нейропатичного болю є пошук можливостей відновлення морфофункціональних властивостей ушкоджених нервів. Механізми нейропатичного болю можна пригнічувати та модулювати за допомогою речовин, що мають протизапальні, імунорегуляторні, антиоксидантні, трофічні та регуляторні властивості. До цієї групи лікарських речовин належать нуклеотиди.

Роль нуклеотидів у менеджменті нейропатичного болю

Уридин і цитидин належать до сімейства піримідинових нуклеотидів і відіграють фундаментальну роль у клітинному метаболізмі. Крім того, що ці нуклеотиди входять до складу ДНК і беруть участь у транскрипції та трансляції геному, вони також забезпечують передачу енергії для утворення хімічних зв'язків, внутрішньоклітинну сигналізацію, нейротрансмісію та перенесення біохімічних радикалів. Метою лікування пацієнтів із нейропатичним болем має бути втручання в метаболізм периферичних нервів і відновлення нервових клітин. У цьому аспекті інтерес представляють дослідження можливостей терапії за допомогою нуклеотидів. Нуклеотиди впливають на метаболічні шляхи та відіграють важливу роль у біосинтезі речовин у периферичних нервах. Доведено репаративну активність нуклеотидів щодо нервового волокна. Піримідинові нуклеотиди беруть участь у процесі відновлення структури нервового волокна.

Роль піримідинових нуклеотидів у полегшенні симптомів захворювань периферичної нервової системи була показана в доклінічних дослідженнях, заснованих на експериментальному ушкодженні нервів. На тваринних моделях розтрощеної рани було доведено, що призначення нуклеотидів прискорювало аксональну та мієлінову регенерацію, відновлення м'язових волокон, а також покращувало швидкість нейрональної передачі. В подальших доклінічних випробуваннях продемонстровано також посилення синтезу протеїнових нейрофіламентів, збільшення площі та товщини мієлінової оболонки аксонів і підвищення продукції фосфоліпідів нейрональної клітинної мембрани, як-от фосфатидилхолін та фосфатидилетаноламін.

Механізми, що лежать в основі анагетичного та антиалодинічного ефектів сполук уридину, беруть свій початок від впливу цих нуклеотидів на пуринергічні рецептори (зокрема, P2Y1, P2Y2, P2Y4 та P2Y6), які, своєю чергою, регулюють нуклеотид-опосередковане збудження нейронів. Активація цих рецепторів сполуками уридину інгібує передачу больових сигналів.

За даними Okada та співавт., інтратекальне призначення саме уридиндифосфату (УДФ) та

уридинтрифосфату (УТФ), але не УМФ чи уридину, значно підвищило механічні ноцицептивні порогові, сприяючи зменшенню болю, а також мало значний антиалодинічний ефект у щурів із нейропатичним болем, тоді як АТФ, навпаки, знижував поріг болю (Okada et al., 2002).

Андо та співавт. довели дозозалежну анагетичну дію УДФ та УТФ на механічну алодинію в моделі нейропатичного болю сідничного нерва, на гостру термічну ноцицепцію, а також на запальний біль (Ando R.D. et al., 2010).

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні NUBES узяли участь 634 пацієнти, які мали клініку середньотяжкого гострого болю в нижній частині спини. У ході дослідження пацієнти, які приймали УТФ і ЦМФ, продемонстрували суттєве полегшення болю в спині порівняно зі станом до початку терапії. Під час другого візиту (30-й день) середня різниця у балах за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) була вищою серед пацієнтів групи А порівняно з такою в учасників групи В (-4,5; 95% ДІ від -7,2 до -1,8; p<0,0001). В іншому дослідженні, проведеному Н. Horterer (2001), було з'ясовано, що лише 14 днів терапії УТФ та ЦМФ спричинили дострокове припинення застосування НПЗП або зменшення їх дози. Останнє було пов'язано зі швидким зниженням вираженості симптоматики та більш ранньою мобілізацією пацієнтів. Оцінка за ВАШ виявила зменшення болю в спокої та при навантаженні, м'язового напруження і болю при натисканні на остисті відростки хребців

М. Povedano, Y. Martínez вивчали ефективність комбінації нуклеотидів (УТФ і ЦМФ) і вітаміну В₁₂ у 400 пацієнтів із невралгією, що виникає внаслідок компресії нервової системи, пов'язаної з дегенеративними ортопедичними змінами 3 різних локалізацій болю: попереку, стегна та синдрому зап'ястного каналу. Відсоток пацієнтів, у яких показник за ВАШ ≤20 мм (первинна кінцева точка дослідження) під час 3-го візиту, був значно вищим у групі з УТФ і ЦМФ порівняно з групою монотерапії В₁₂ (p=0,0425).

Покращення в моделі гострого нетравматичного болю в хребті за допомогою комбінації УТФ, ЦМФ спостерігали М. Mibielli та співавт. (2014).

Також вивчалась ефективність УТФ і ЦМФ у пацієнтів із тунельним синдромом зап'ястного каналу, який частіше пов'язаний із патологією променево-зап'ясткового суглоба. У дослідженні спостерігалося значне лінійне зниження показника ВАШ (відношення шансів 0,59).

В Україні лікарським препаратом на основі піримідинових нуклеотидів, саме із цитидином і трьома сполуками уридину: УМФ, УДФ, УТФ, є Нуклео Ц.М.Ф. Форте, що має 2 форми випуску: капсули для перорального застосування та ліофілізований порошок для приготування ін'єкційного розчину. Курс лікування Нуклео Ц.М.Ф. Форте доцільно розпочинати з ін'єкційного введення (2 мл внутрішньом'язово 1 р/добу впродовж 10 днів), згодом необхідно перейти на прийом пероральної форми (1 капсула 2 р/добу протягом 14-20 днів).

Висновки

Комбінація піримідинових нуклеотидів цитидину та сполуками уридину: УМФ, УДФ, УТФ довела свою ефективність у терапії хронічного больового синдрому, зумовленого нейропатичним болем, невралгіями, остеоартритом і дорсалгією. Терапевтичні ефекти цих сполук, зумовлені прискоренням регенеративних процесів і ремієлінізації нервових волокон, а також значною анагетичною й антиалодинічною дією, продемонстровані як на експериментальних моделях, так і під час проведення клінічних досліджень. В Україні доступним варіантом лікарських препаратів на основі комбінації піримідинових нуклеотидів є Нуклео Ц.М.Ф. Форте.

Підготувала Ганна Гаврюшенко



Нуклео Ц.М.Ф. Форте
ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

- Відновлює передачу нервового імпульсу
- Зменшує потребу в анальгетиках при захворюваннях хребта і периферичних нервів

Р.П. № UA/3396/02/0

Р.П. № UA/3396/01/01

ferrer

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики



П.П. Кравчун, д.м.н., професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології.
І.П. Дунаєва, к.м.н., доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини, Харківський національний медичний університет

Можливість використання медичного канабісу за больової форми діабетичної полінейропатії

Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) невинно продовжує зростати як відповідь на зміни в соціальній поведінці та особистості індивідуумів. За даними 2021 року, ця хвороба уразила ≈10,5% дорослого населення віком 20-79 років [1-3]. Згідно з поточними прогнозами, до 2045 року кількість людей із ЦД зросте із 536,6 до 783,2 млн. Серед усіх випадків ЦД превалює ЦД 2 типу, який вважається серйозною проблемою для охорони здоров'я в кожній країні.



П.П. Кравчун



І.П. Дунаєва

Доведено, що серед усього загалу хворих на ЦД частка осіб із ЦД 1 типу становить лише 5-15%; така інформація здебільшого ґрунтується на отриманих даних країн із високим рівнем достатку [2, 8, 9]. Однак додавання до розрахунків інформації країн із низьким і середнім рівнями доходу спричиняє суттєве зменшення частки хворих на ЦД 1 типу, яка, за поточними звітами, дорівнює лише ≈2% [10, 11]. Через останні події, пов'язані з пандемією COVID-19, війною в Україні та зміною кліматичних умов, які можуть скорочувати постачання продуктів харчування, майбутня ситуація щодо розвитку ЦД стає ще песимістичнішою [4].

ЦД суттєво зростає у країнах із низьким і середнім рівнями доходу, де показники розповсюдження хвороби наразі в багатьох випадках перевищують показники країн із високим рівнем доходу [5]. Це залежить від змін у добовій фізичній активності та харчуванні, що інколи називають обесогенним середовищем [6, 7].

Одним із найсерйозніших ускладнень ЦД є діабетична полінейропатія (ДПН), яка має досить широкий діапазон поширеності – від 26 до 50% для ДПН і від 8 до 30% для хронічної сенсорно-моторної (больової) діабетичної полінейропатії (СМДПН). Цю варіацію можна пояснити різними методами оцінки та визначеннями ДПН, а також диференційовано відібраними досліджуваними популяціями [12]. Більшість досліджень проводили з метою обстеження пацієнтів зі значною тривалістю діабету, тобто від 8 до 17 років [12-17], тоді як мало відомо про поширеність ДПН і СМДПН у хворих із нещодавно діагностованим ЦД. Накопичені дані свідчать про те, що не лише гіперглікемія, а й фактори, як-от збільшення тривалості ЦД, ЦД 2 проти 1 типу, ожиріння, куріння та жіноча стать [12-17], можуть бути пов'язані з ДПН і СМДПН, що особливо може стосуватися хворих із ЦД 2 типу. Однак наявність випробування є застарілими [17], заснованими на змішаній популяції (наприклад, хворі без ЦД, ЦД 1 та 2 типів) [12, 17], включають пацієнтів із тривалим ЦД [12], мають менший розмір [12-14], досліджують лише больову ДПН [12]. Менше доказів щодо факторів, пов'язаних із ДПН і СМДПН серед пацієнтів із нещодавно діагностованим ЦД 2 типу, доступні з широкомасштабних досліджень. Однак лікарі та пацієнти все ще недостатньо оцінюють важливість СМДПН [19].

Якість життя (ЯЖ) хворих із СМДПН значно змінюється в багатьох сферах. Показано погіршення ЯЖ (особливо фізичної сфери) серед пацієнтів із СМДПН порівняно зі здоровим населенням. Фізична функція осіб із СМДПН була гіршою, ніж пацієнтів з іншими неврологічними розладами, або в загальній популяції серед хворих на ЦД [23]. У хворих із ЦД хронічний нейропатичний біль (НБ) також пов'язаний з поганим сном і симптомами тривоги та депресії [12, 16]. На відміну від цього, вплив самої ДПН (незалежно від болю) на ЯЖ і супутні психічні захворювання при ЦД 2 типу є невизначеним. Показано, що наявність ДПН без болісних симптомів не впливає на показники, пов'язані з психічним здоров'ям [12], тоді як інші дослідження демонструють, що депресія є поширенішою серед пацієнтів із ЦД (як із безбольовою, так і з больовою ДПН). Вражає те, що порушення ЯЖ було схожим на виявлене в пацієнтів із діабетичними виразками стопи [23].

НБ переважно визначається як нефізіологічний біль, спричинений ураженням або захворюванням, що уражає соматосенсорну систему [18]. Він може виникнути у відповідь на певний стимул (незалежно від цього стимулу чи спонтанно). Відчуття болю, про які повідомляють пацієнти, зазвичай називають стріляючими, печінням або пульсувальним. Слід пам'ятати, що НБ – це клінічний опис, а не діагноз. Характерні прояви НБ – гіпералгезія, яка є надмірною реакцією на певний больовий подразник, а також алодинія, що визначається як відчуття болю, котре виникає унаслідок дії подразника, який за норми не має його спричиняти. Обидва свідчать про НБ, але не є необхідними для його діагностики [24].

Механізми, що зумовлюють виникнення НБ, складні. Ушкодження соматосенсорної системи спричиняє втрату чутливості, що є т. зв. негативним сенсорним знаком. Однак деякі нерви можуть залишатися неушкодженими чи частково ушкодженими, а також відповідають за проведення не обов'язково правильних сенсорних відчуттів. Отже, численні процеси всередині ураження можуть одночасно зумовлювати позитивні ознаки, з яких постійний біль є найпомітнішим [28]. Ці явища спричиняються або посиленням передачі нейронів, або ослабленням гальмівних процесів, а також у результаті обох цих процесів. Існує часте співіснування як негативних, так і позитивних сенсорних явищ [24]. Зміни, що зумовлюють розвиток НБ, охоплюють усі рівні сенсорної передачі, периферичні структури та їхнє оточення, а також центральну нервову систему (ЦНС), причому процеси на окремих рівнях іноді дещо відрізняються. На периферичному рівні причиною підвищеної сенсibiliзації можуть бути ушкодження; це інколи спричиняє генерацію ектопічних імпульсів через як дегенерацію в ураженій ділянці, так і подальшу регенерацію. Ці імпульси, що проводяться нормальними ноцицептивними шляхами, зумовлюють прогнозований біль, який є відчуттям у тій частині тіла, де відбулося ушкодження нерва. Крім того, центральна сенсibiliзація та реорганізація сенсорних полів можуть спостерігатися в ЦНС; часто це відбувається в результаті активності мікроглії та надмірної нейротрансмісії [24]. Ці зміни також іноді проявляються як прогнозований біль, можуть вторинно спричиняти подальші патологічні процеси в більш рostrальних структурах нервової системи [28]. Синапси в аферентних шляхах болю зазнають пластичності – можливість зміни чутливості синапсу у відповідь на активацію постсинаптичних рецепторів [31]. Ці процеси схожі на тривалу потенціацію та тривалу депресію в гіпокампі. Однак (на відміну від гіпокампа) в спинному мозку довготривалі явища, схожі на потенціацію, можуть бути зумовлені відносно низькочастотними вхідними сигналами, як-от стимули, які зазвичай надходять до ноцицептивних нейронів [24]. Багато передавачів беруть участь у формуванні центральної сенсibiliзації; втрата чи порушення їхніх функцій може посилити цей вид сенсibiliзації. Важливими є рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA) для глутамату та рецептори нейрокініну-1 (NK1) для субстанції P, які секретуються пресинаптично в ноцицептивних нейронах [29]. Глутаматні рецептори типу альфа-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонату (AMPA) суттєво регулюються в процесах пластичності

спинного мозку [30]. Передача болю також регулюється мережею інтернейронів, деякі з яких мають гальмівну дію через гліцин або гамма-аміномасляну кислоту.

➔ У лікуванні НБ за СМДПН слід дотримуватися 3 основних принципів:

- 1 причинно-наслідкове лікування, включаючи зміну способу життя, інтенсивний контроль рівня глюкози та багатофакторне втручання щодо ризику ССЗ;
- 2 терапія, орієнтована на патогенез;
- 3 симптоматичне полегшення болю [19].

Досягнення клінічно значущого полегшення НБ для пацієнтів із СМДПН може стати серйозною проблемою в клінічній практиці. Дійсно, простих анагетиків у цьому випадку недостатньо. Крім того, відповідь на окремі агенти часто є недосконалою [20]. Зазвичай найкраще використовувати анагетиків поетапно, досягаючи адекватного полегшення болю із прийнятними побічними ефектами та дотримуючись цих загальних правил [19-21]: для кожного хворого необхідно шукати оптимальний препарат і ретельно титрувати його. Лише після 2-4 тиж лікування адекватною дозою можна дійти висновку щодо ефективності чи невдачі. Комбінації анагетиків можуть бути корисними, особливо з огляду на те, що клінічно значуща відповідь на монотерапію становить ≈50%. Необхідно стежити за взаємодією лікарських засобів [19]. Схеми та варіанти лікування не змінилися протягом останніх двох десятиліть, отже, основними рекомендованими методами лікування НБ є антидепресанти і протиепілептичні препарати [35]. Однак зазначені групи лікарських засобів характеризуються низкою побічних явищ. Наприклад, на тлі прийому амітриптиліну можуть спостерігатися зміна психічного стану, аритмії, закреп, зниження лібідо, запаморочення, сонливість, сухість у роті, головний біль, гіпергідроз, підвищений ризик суїцидальних думок, розлади сечовипускання (затримка сечі), нудота, ортостатична гіпотензія, тремор, збільшення маси тіла. Водночас у разі прийому дулоксетину в хворих можуть виникнути нудота, головний біль, сухість у роті, сонливість, запаморочення, біль у животі, закреп, також можуть спостерігатися підвищення артеріального тиску, ризику суїцидальних думок [35, 36]. Протиепілептичні препарати (габапентин) здатні спричинити запаморочення, сонливість, атаксію, периферичний набряк і сплутаність свідомості. Серед інших серйозніших побічних ефектів виокремлюють анафілаксію, суїцидальність, депресію, лихоманку, інфекції, синдром Стівенса – Джонсона, ангіоневротичний набряк, мультиформну еритему та рабдоміоліз [37]. Сучасніший препарат цієї групи (прегабалін), своєю чергою, може сприяти появі в хворих таких симптомів, як запаморочення, сонливість, головний біль, периферичний набряк, нудота, збільшення маси тіла, дезорієнтація, затуманення зору, підвищений ризик суїцидальних думок [38].

Продовження на стор. 33.

Фітотерапія (препарат BNO 1045) при гострій неускладненій інфекції нижніх сечовивідних шляхів у жінок нормалізує місцеві реакції організму

Гострі неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (нІСШ) виникають у багатьох жінок. Підвищення антимікробної резистентності створило нагальну потребу в нових лікарських засобах. Раніше було показано, що фітотерапевтичний препарат BNO 1045 (Канефрон® Н) за ефективністю не поступається стандартній протимікробній терапії. Субаналіз рандомізованого подвійного сліпого контрольованого клінічного дослідження III фази також виявив не меншу ефективність BNO 1045 порівняно з фосфоміцином у лікуванні нІСШ.

Згідно із сучасними клінічними настановами, золотим стандартом лікування ІСШ є протимікробні препарати, ефективність яких було продемонстровано в багатьох клінічних дослідженнях (Kronenberg A. et al., 2017; Vik I. et al., 2018). Однак відомо, що протимікробні препарати посилюють проблему резистентності до антибіотиків (Stefaniuk E. et al., 2016; Cardiliya A.P. et al., 2022), а також чинять несприятливий вплив на здорову флору (Elvers K.T. et al., 2020), тому їх слід призначати якнайрідше, а в усіх можливих випадках варто застосовувати альтернативні препарати, які не є антибіотиками.

Відомо, що за розвитку нІСШ активуються деякі цитокіни та хемокіни, які впливають на стан запалення сечового міхура, зокрема інтерлейкіни (IL-8 та IL-6). IL-8 є хемоатрактантом для нейтрофілів, тобто відбуваються рекрутування нейтрофілів до місця інфекції та інфільтрація (піурія), що супроводжується підвищенням рівня IL-8 у сечі (Ko Y.C. et al., 1993; Harada A. et al., 1994). IL-6 – реактант гострої фази та піроген, що вважається показником тяжкої інфекції з ураженням тканин (Tanaka T. et al., 2014; Sunden F. et al., 2017). У попередніх дослідженнях обговорювалося, що тригерні рівні IL-6 у сечі можна

використовувати як прогностичний біомаркер тяжчого перебігу циститу чи розвитку пієлонефриту (Sunden F. et al., 2016). Крім того, рівні IL-8 та IL-6 є специфічними саме для нІСШ; існують пропозиції щодо їхнього використання як тестових показників для диференційної діагностики фебрильних станів (Shaikh N. et al., 2022; Hosseini M. et al., 2023).

Гострі нІСШ часто є самообмежувальними, тому в багатьох випадках немає необхідності в призначенні протимікробних препаратів (Ferry S.A. et al., 2004). Саме тому пропонується вважати, що основний результат лікування нІСШ – полегшення симптомів шляхом зменшення запальної реакції організму, оскільки бактерії часто зникають без антимікробної терапії (Bonkat G.R.P. et al., 2017). Якщо бактеріурія зберігається після лікування, це може спричинити безсимптомну бактеріурію, яка вважається нешкідливою та може слугувати станом носійства, що захищає від повторних інфекцій (Cai T. et al., 2012; Koves V. et al., 2017).

Матеріали та методи

У цьому дослідженні вивчали вплив BNO 1045 на рівні IL-6 та IL-8 у сечі, оскільки доклінічні дані свідчать про інгібуючу дію

препарату на прозапальні медіатори (Nausch B. et al., 2016). Для цього визначали вміст IL-6 та IL-8 у сечі, оцінюючи співвідношення аналіту до креатиніну, в підгрупі жінок із діагнозом нІСШ (18-70 років), які приймали BNO 1045 (n=58) або фосфоміцин (n=69).

Зразки сечі брали в пацієток у день 1 (візит 1; вихідний рівень, що означає початок лікування) і в день 8 (візит 3, завершення лікування). Симптоми інфекційної патології реєстрували відповідно до Опитувальника для оцінки симптомів гострого циститу (ACSS). Так, пацієнтки, які відповідали критеріям участі в дослідженні, мали сумарний показник ≥ 6 балів за трьома основними симптомами (дизурія, полакіурія, ургентне сечовипускання).

Результати

На момент залучення до випробування в пацієток були підвищені рівні IL-6 та IL-8 у сечі, що узгоджується з попередніми дослідженнями реакцій організму при нІСШ. Об'єднаний аналіз двох досліджуваних груп показав, що в результаті лікування значно знизилася концентрація цитокінів у сечі (рис. 1, 2). Окремий аналіз у кожній із груп продемонстрував, що обидва препарати зумовили зниження рівнів IL-8, IL-6 у сечі (в групі BNO 1045 $p=0,0142$ та $0,0551$ відповідно; в групі фосфоміцину $p<0,0001$ і $0,0038$ відповідно). Ці результати свідчать про те, що обидва препарати (BNO 1045 і фосфоміцин) зменшують запальну реакцію під час нІСШ.

Дослідники проаналізували наявність кореляції між тяжкістю симптомів і концентрацією цитокінів у сечі. Виявилось, що в обох групах спостерігалася лише слабка лінійна кореляція між концентрацією цитокінів у сечі та сумою балів за типовим доменом опитувальника ACSS (IL-6 = коефіцієнт кореляції Пірсона: 0,1600 та IL-8 = коефіцієнт кореляції Пірсона: 0,2858); однак обидва показники були статистично значущими.

Отже, в хворих із наявністю симптомів інфекція запускала в організмі місцеву реакцію, яка після лікування зменшувалася до нормального рівня. Лікування препаратом BNO 1045, крім полегшення симптомів, зменшувало запальні реакції приблизно так само, як і лікування фосфоміцином. Цей висновок підтверджується зниженням рівня IL-8, яке було статистично значущим в обох групах лікування.

Що стосується зниження рівня IL-6, то в групі лікування фосфоміцином воно було статистично значущим, а в групі BNO 1045 не досягло рівня статистичної значущості, що може вказувати на різні механізми захисної дії цих двох

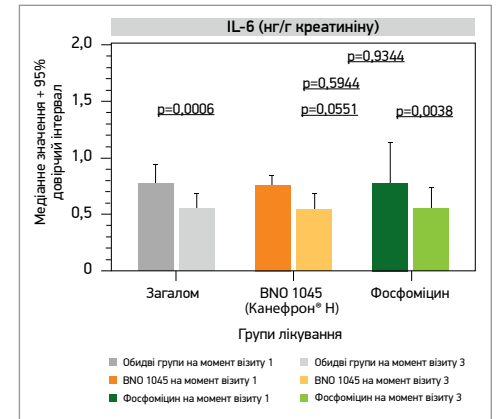


Рис. 1. Концентрація IL-6 у сечі в пацієток із нІСШ, які отримували BNO 1045 або фосфоміцин, на початковому рівні (візит 1) та наприкінці лікування (візит 3)

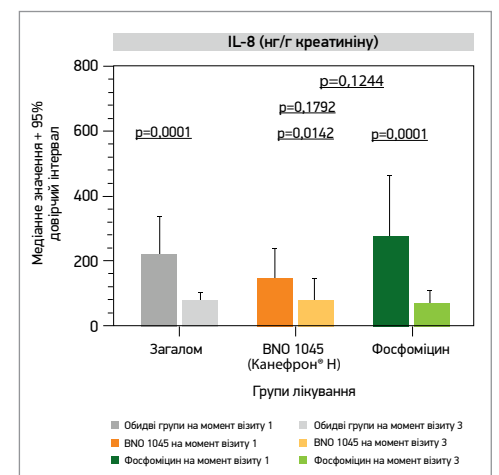


Рис. 2. Концентрація IL-8 у сечі в пацієток із нІСШ, які отримували BNO 1045 або фосфоміцин, на початковому рівні (візит 1) та наприкінці лікування (візит 3)

препаратів. Вважається, що IL-6 та IL-8 є біомаркерами тяжкості нІСШ, однак дослідження *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що ключовими медіаторами в патогенезі ІСШ можуть бути й інші цитокіни, зокрема IL-1 β та IL-17.

Висновки

- Неускладнені ІСШ часто є самообмежувальними та не потребують призначення протимікробних препаратів, а лікування альтернативними підходами, наприклад фітопрепаратами, має високий рівень ефективності.
- Прийом фітокомпозиції BNO 1045 зумовлює зниження концентрації прозапальних медіаторів, а також зменшує місцеву запальну реакцію (як і фосфоміцин – протимікробний препарат).
- Результати цього дослідження підтверджують опубліковані дані щодо ефективності та дієвості препарату BNO 1045 у лікуванні нІСШ і свідчать про те, що протизапальні ефекти BNO 1045, які спостерігаються *in vitro*, є клінічно значущими щодо полегшення симптомів у пацієнтів із нІСШ.

ДОВІДКА «ЗУ»

Фітотерапевтичний препарат BNO 1045 зареєстрований на вітчизняному фармацевтичному ринку як Канефрон® Н (виробник – компанія Bionorica, Німеччина). Він містить містять спеціальний екстракт BNO з трави золототисячника (*Herba Centaurii*), кореня любистку (*Radix Levistici*), листа розмарину (*Folia Rosmarini*); чинить протизапальні, спазмолітичні, знеболювальні, антибактеріальні, діуретичні ефекти, зумовлені речовинами, що містяться в рослинних компонентах препарату.

За матеріалами: Butler D.S.C., Wagenlehner F., Höller M., Abramov-Sommariva D., Steindl H., Naber K.G. Phytotherapy (BNO 1045) of Acute Lower Urinary Tract Infection in Women Normalizes Local Host Responses. *Urol Int.* 2023 Aug 4; 1-7. doi: 10.1159/000531206.

Підготувала Юлія Котикович

Дослідження III фази: Канефрон® Н (BNO 1045) як монотерапія в лікуванні гострого неускладненого циститу

Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н (BNO 1045) продемонстрував не меншу ефективність порівняно з антибіотиком

Склад препарату **Канефрон® Н** (таблетки) — спеціальний екстракт BNO 1045 з листа розмарину, трави золототисячника та кореня любистку

Для розширення у спеціалізованих видавництвах, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.
Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листа розмарину 18 мг. Краліть орально: 100 г краліть містить 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листа розмарину 0,6 г.
Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення.
Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Латентна виразка у стадії загострення. Краліть не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії нирок, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепта.
*Wagenlehner et al.: Неантимікробна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцином триметопімом) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе в паралельних групах рандомізоване багатоцентрове дослідження на місцеву ефективність фази III. *Urol Int.* 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159/00049368. Epub 2018 вер.
Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: РП № UA/4708/02/01 від 20.10.2021; Канефрон® Н краліть орально: РП № UA/4708/01/01 від 20.10.2021.
Виробник: Біоноріка СЕ (Німеччина). ТОВ «Біоноріка», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.



П.П. Кравчук, д.м.н., професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології,
І.П. Дунаєва, к.м.н., доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини, Харківський національний медичний університет

Можливість використання медичного канабісу за больової форми діабетичної полінейропатії

Продовження. Початок на стор. 31.

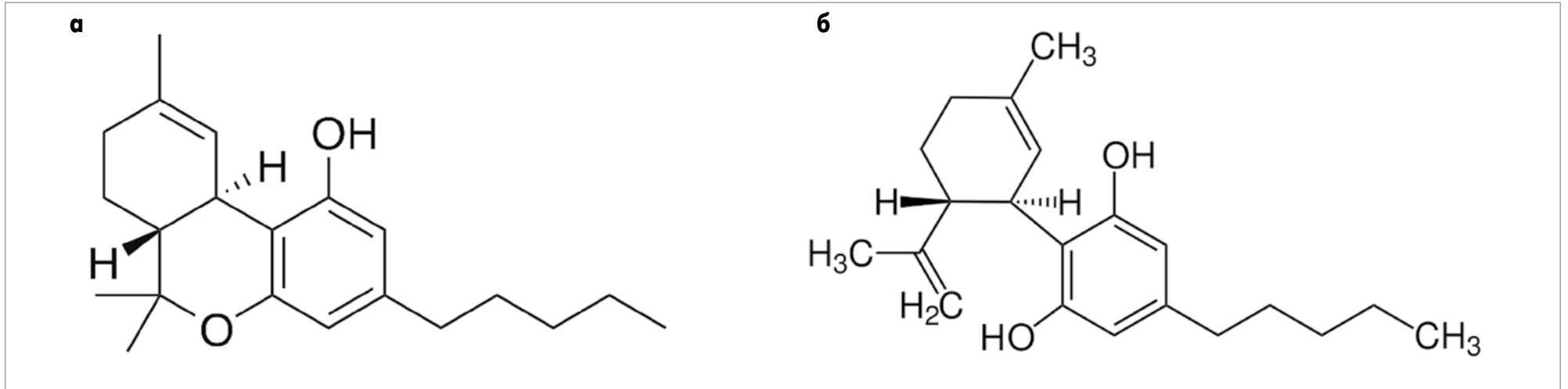


Рис. Хімічна структура основних канабіноїдів: дельта-9-тетрагідроканабінолу (а) та канабідіолу (б) [57]

Сильнодіючі знеболювальні та наркотичні анагетіки, як-от трамадол і чисті опіоїди, в клінічній практиці часто використовуються як терапія другої лінії. Вони також не поступають в кількості побічних явищ і протипоказань порівняно з вищезазначеними групами лікарських засобів. Наприклад, обмеження щодо використання трамадолу через можливе зловживання і потенційну залежність мають стосуватися лише болю, який не зменшується за прийому інших неопіїдних знеболювальних препаратів. Трамадол найчастіше уражає ЦНС, нервово-м'язову систему та шлунково-кишковий тракт, а також впливає на серцево-судинну, ендокринну, сечостатевоу системи і зір, спричиняє дерматологічні порушення. Найпоширенішими побічними ефектами серед препаратів трамадолу є нудота, запаморочення, закреп, блювання, сонливість і головний біль. Слід зазначити, що ці симптоми зазвичай виникають під час початкового лікування, а не під час підтримувальної дози препарату [32, 33].

Опіоїди – це широкий клас лікарських засобів зі структурною схожістю на природні рослинні алкалоїди, які містяться в опіумі; вони визнані найефективнішими та широко використовуваними препаратами для лікування болю значної інтенсивності [34]. Опіоїди залишаються одними з найсуперечливіших анагетиків, зокрема через їхню потенційну залежність, толерантність і побічні ефекти. Незважаючи на те що ця група лікарських засобів показана для лікування гострого та хронічного болю, в рекомендаціях Центру з контролю та профілактики захворювань (США) пропонують лікарям призначати опіоїди в найнижчій ефективній дозі та протягом найкоротшого очікуваного періоду – лише в разі, якщо очікувана користь (як для зменшення болю, так і для організму загалом) переважає усі можливі ризики для лікування такого сильного болю, що потребує призначення опіоїдів [35].

Останнім часом, особливо після голосування Верховної Ради України у першому читанні за законопроект № 7457 щодо регулювання обігу рослин роду коноплі (*Cannabis*) у медичних, промислових цілях, науковій та науково-технічній діяльності для створення умов щодо розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування онкологічних захворювань і посттравматичних стресових розладів, отриманих унаслідок війни [39], значно зріс інтерес усієї медичної спільноти щодо можливості й ефективності використання препаратів медичного канабісу (МК) як терапії НБ, зокрема в хворих на ЦД 2 типу із СМДПН.

Відомо, що ендогенна канабіноїдна система відіграє важливу роль у регуляції гомеостазу та нейропластичності ЦНС, а також у модуляції передачі болю ноцицептивним шляхом [40]; вона складається із 3 основних компонентів: ендоканабіноїдів, рецепторів і ферментів. Ці компоненти працюють разом, щоб модулювати різні фізіологічні процеси, а також підтримувати гомеостаз в організмі. В імунній системі ендоканабіноїдна сигналізація модулює імунну та запальну відповідь у багатьох станах [38]. Доклінічні дослідження демонструють сприятливий ефект лікування МК на автоімунне нейрозапалення пригніченням експресії прозапальних хемоатрактантів і регуляції активності запальних макрофагів [35, 39].

Марихуану (або канабісом) називають листя та квітучі частини коноплі, коли вони використовуються як наркотик, інтоксикант або ліки. *Cannabis sativa* є найпоширенішим типом рослини коноплі, яка використовується як канабіс,

хоча існують інші форми коноплі, включаючи *Cannabis indica* та *Cannabis ruderalis*. Канабіс здебільшого курять або вживають перорально: його також можна використовувати для заварювання чаю, особливо коли його продають або споживають у медичних цілях; марихуану часто додають у харчові продукти, як-от тістечка, печиво чи цукерки [55, 56].

МК, незалежно від того, чи його вдихають, заварюють або споживають у вигляді продуктів харчування, зазвичай описується вмістом дельта-9-тетрагідроканабінолу (ТГК) і канабідіолу (КБД) (рис.).

ТГК і КБД – основні канабіноїди, відомі своїми фармакологічними ефектами, хоча канабіс містить ще >700 інших різноманітних хімічних сполук. Психотропний ефект властивий ТГК, тоді як КБД вважається активнішим у медичному сенсі, спричиняючи незначну чи повну відсутність почуття ейфорії.

В усіх випадках прийому канабісу (з медичною або рекреаційною метою) ТГК діє шляхом зв'язування з канабіноїдними рецепторами (КБР), поширеними в різних тканинах організму. КБР знаходяться у всій ЦНС і на периферії, а також в інших органах. Було показано, що КБР 1 типу (КБР1) переважно експресуються на нейронах у ЦНС, жировій тканині та більшості ендокринних органів, тоді як КБР2 наявні переважно в периферичній нервовій системі й імунних клітинах; активуються при багатьох нейрозапальних захворюваннях [41, 44]. ТГК діє як агоніст КБР, не віддаючи помітної переваги ані КБР1, ані КБР2. Слід зазначити, що концентрація ТГК у продуктах коноплі, доступних для рекреаційного використання на сьогодні в деяких країнах, як повідомляється, коливаються від 15 до 20% від ваги, що значно вище, ніж у заборонених продуктах канабісу, котрі споживалися 20 років тому [45]. КБД не має сильної взаємодії з КБР1 і КБР2, а має декілька інших мішеней по всьому тілу, як-от ноцицептивні канали транзитного рецепторного потенціалу (TRPV1), що забезпечує модуляцію периферичної гіпералгезії [46].

Були проведені систематичні огляди використання МК для лікування хронічного болю [42]. Існують помірні докази на підтримку МК у лікуванні хронічного неонкологічного болю. Наявні нещодавні дослідження [43], за результатами проведення котрих пропонується використання нових форм і засобів введення похідних канабіноїдів для лікування НБ, пригнічуючи можливі побічні ефекти від їхнього системного введення. Ці нові форми введення канабіноїдів можуть досягти кращого фармакокінетичного та фармакодинамічного профілю, що дозволяє адекватно дотримуватися цих методів лікування, розширюючи терапевтичні можливості, а також сприяючи позитивним клінічним результатам [41]. На основі метааналізу 47 випробувань, що стосуються лікування хронічного болю, автори дійшли висновку, що на тлі прийому МК у хворих зменшилися тяжкість та інтенсивність болю, водночас покращилися вторинні результати, включаючи ЯЖ, фізичну активність і настрій. Учені рекомендують використовувати МК як монотерапію, заміну чи додаткове лікування в осіб, які страждають на хронічний біль, з метою лікування хронічного болю, включаючи центральний та/або периферичний НБ, а також для покращення наслідків болю (наполеглива рекомендація, докази середньої якості) [47]. Інше дослідження також демонструє, що канабіноїди відіграють важливу роль у лікуванні хронічного НБ, про що свідчать значне покращення якості сну, інтенсивності болю

та загального враження пацієнта про зміни (PGIC) [48]. Показано, що лікарський засіб набіксимолс, який містить ТГК і КБД у співвідношенні $\approx 1:1$, був ефективним у полегшенні периферичного НБ [49]. Нетривале використання МК для знеболення в пацієнтів, які знаходилися на гемодіалізі, загалом добре переноситься. Дані про безпеку підтверджують подальші випробування для оцінки загального ризику та користі від лікування, що використовує МК для контролю болю в цій групі пацієнтів [50]. Водночас продемонстровано, що МК не полегшують периферичного НБ у пацієнтів, у яких щонайменше одне попереднє лікування НБ виявилось неефективним [51].

Що стосується комплексного лікування НБ саме в хворих на ЦД із застосуванням препаратів МК, то виявлено дозозалежне зниження інтенсивності болю у відповідь на вдихання канабісу в пацієнтів із ДПН [52]. У 38-тижневому відкритому розширеному випробуванні спрей для слизової оболонки ротової порожнини у вигляді комбінації ТГК і КБД додали до поточного знеболювального лікування для 380 учасників із ДПН або алодинією. Частка учасників, котрі повідомили про щонайменше клінічно значуще 30% зменшення болю, продовжувала збільшуватися із часом (до 9 міс); щонайменше половина всіх учасників повідомила про 30% покращення в усі моменти часу. Поліпшення спостерігалось для всіх вторинних результатів ефективності, включаючи якість сну, загальне враження пацієнта про зміни (PGIC) та ЯЖ, пов'язану зі здоров'ям. Комбінація ТГК і КБД добре переносилася протягом усього дослідження; учасники не прагнули збільшувати свою дозу із часом, не з'являлося жодних нових проблем із безпекою, що виникають через тривале використання [53]. Окремо слід зазначити таке: на думку деяких авторів, МК здатний підвищувати рівень глікованого гемоглобіну в хворих на ЦД 1 типу [46, 54], тому занепокоєння щодо побічних ефектів і безпеки тривалого використання МК наразі залишається невизначеним.

Оскільки СМДПН все ще погано діагностується та лікується, необхідно застосовувати ефективні стратегії для усунення цих недоліків. Мультимодальне лікування СМДПН має урахувати індивідуальний профіль ризику, лікування, пов'язане з патогенезом, і лікування болю за допомогою фармакотерапії (комбінації, якщо потрібно), а також немедикаментозні методи. Переконаливі докази щодо ефективності МК у терапії НБ, отримані з систематичних оглядів, потребують екстраполяції даних на більші когорти пацієнтів і проведення масштабних й ретельних клінічних досліджень саме серед хворих на ЦД. Водночас слід урахувати всі особливості перебігу цієї хвороби, а також наявність можливих супутніх ускладнень та протипоказань, щоб краще зрозуміти потенційні переваги, шкоду МК для полегшення болю, а також забезпечити безпеку пацієнтів і громадськості через нормативні стандарти й запобіжні заходи. Необхідно отримати більше реальних даних зі стандартизованими та відповідними інструментами, щоб оцінити, чи може зловживання/залежність/вживання канабісу і розлади від МК бути клінічно значущою проблемою, а також для виявлення груп ризику, впровадження профілактичних заходів. Невизначеність щодо справжнього місця МК як терапії для пацієнтів із хронічним НБ на тлі ЦД на сьогодні все ще залишається актуальною.

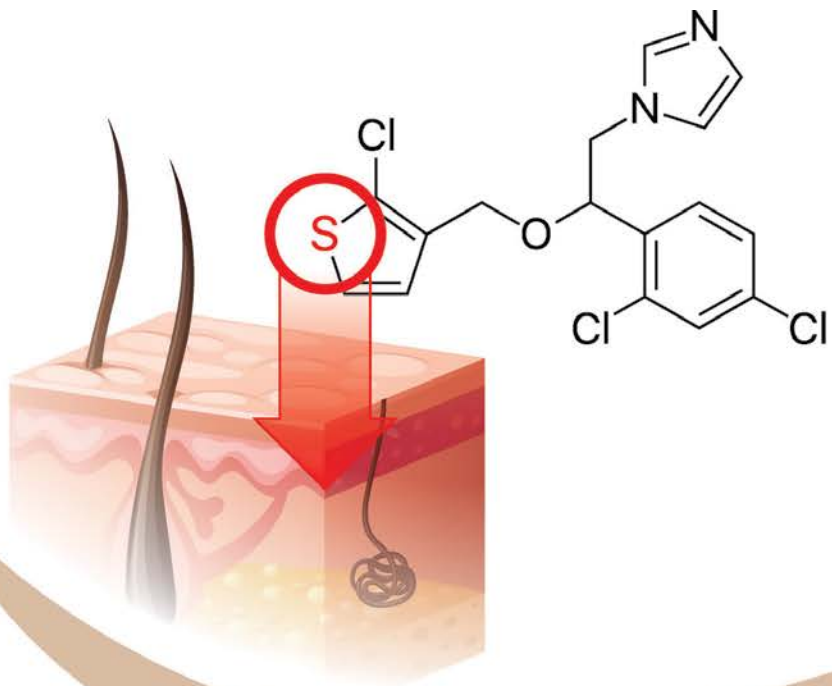
Список літератури знаходиться в редакції.



НОВИНКА

ТІОМЕКС

крем тіоконазол **30 г (g)**



- Єдиний крем тіоконазол в Україні¹
- Широкий спектр дії²
- Симптоматичне полегшення – перші дні лікування²



ТІОМЕКС нанести на уражену та прилеглу зони 1-2 рази на добу, вранці та/або вночі.

- висівкоподібний лишай – 7 днів;
- тяжкі випадки дерматофітії стоп, до 6 тижнів;
- дерматомікози іншої локалізації, кандидоз та еритразма зазвичай 2–4 тижні.

Тіомекс. Склад. 1 г крему містить тіоконазолу 10 мг, 30 г крему в тубі.

Показання. Тіомекс показаний: для місцевого лікування дерматомікозів (дерматофітії стоп, мікозу кистей рук, висівкоподібного лишая), викликаних чутливими до препарату грибами (дерматофітами та дріжджами); для застосування в нігтьовому ложі після кератолітичної екстракції при оніхомікозі, спричиненому дерматофітами.

Фармакологічні властивості. Тіоконазол є протигрибковим засобом широкого спектра дії, має антибактеріальну активність проти кількох грампозитивних мікроорганізмів, включаючи *Staphylococcus spp.* та *Streptococcus spp.* У дослідженнях *in vitro* він проявляє фунгіцидну дію проти дерматофітів, дріжджів та інших патогенних грибів. При застосуванні тіоконазолу симптоматичне полегшення інфекцій шкіри виявляється у перші дні лікування.

Спосіб застосування. Крем Тіомекс слід обережно нанести на уражену та прилеглу зони 1–2 рази на добу, вранці та/або вночі. На інтритригінозні ділянки крем слід наносити помірно та добре розподілити, щоб уникнути мацерації тканин.

Побічні реакції. Повідомляється про побічні реакції з боку імунної, нервової системи, шкіри та підшкірної клітковини, загальні розлади та порушення у місці введення. Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодію з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості міститься в повній інструкції для медичного застосування.

Термін придатності. 3 роки. Після першого відкриття туби лікарський засіб придатний до застосування протягом 1 року.

Протипоказання. Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до діючої речовини, протигрибкових засобів групи імідазолу або до будь-якої допоміжної речовини. **Тіомекс відпускається тільки за рецептом лікаря.**

Номер реєстраційного посвідчення: UA/19132/01/01. Термін дії посвідчення: з 23.12.2021 по 23.12.2026. Наказ МОЗ: №2852 від 23.12.2021

Перелік інформаційних посилань: 1. Реєстр ДЛС зареєстрованих лікарських засобів 5.01.2023р. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тіомекс.

Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Схвалено для друку в січні 2023р.

Заявник: ЗАТ «Фармліга»,
Литовська Республіка, м. Вільнюс,
вул. Мейстру, 9, LT-02189
www.farmlyga.lt

Виробник: Лабораторіос Базі – Індустрія
Фармацевтіка, С.А. Промисловий парк
Мануель Лоуренсо Феррейра, будівлі 8, 15
та 16, Мортагуа, 3450-232, Португалія

Представництво в Україні:
«УАБ «ФАРМЛІГА»», 07300, Київська обл.,
м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1.
Email: info@farmlyga.lt

 farmlyga®



Л.А. Болотна

Л.А. Болотна, д.м.н., професор кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Харківського національного медичного університету

Правильний вибір оптимального засобу – запорука ефективної терапії мікозів шкіри

Грибкові захворювання шкіри – серйозна та глобальна проблема для охорони здоров'я; майже 1 млрд людей у світі страждають на поверхневі грибкові інфекції шкіри та її придатків. Неінвазивний кандидоз і дерматофітія у 2019 р. склали $\approx 1/3$ загального економічного тягаря США, включаючи як прямі, так і непрямі витрати [2, 6]. Дерматофітії – одні з найпоширеніших інфекцій, які спостерігаються в клінічній практиці. У структурі інфекційних дерматозів питома вага дерматофітій сягає 37-40%, у деяких географічних регіонах – 40-60% [13, 19]. Ще однією з поширених поверхневих грибкових інфекцій шкіри є висівкоподібний (різнокольоровий) лишай, обумовлений *Malassezia spp.* [6]. Різні фактори, наприклад вік, стать, клімат, соціально-економічний рівень і культурні звички, сприяють виникненню мікозів шкіри.

У XXI ст. основні агенти, відповідальні за мікотичне ураження шкіри, – *Trichophyton spp.* Саме *Trichophyton rubrum* став домінуючим збудником у всьому світі, уразивши Європу, Південну Америку, Азію та Африку [3]. Збільшення кількості хворих на дерматофітії безпосередньо пов'язано із частими рецидивами захворювання за недотримання схем лікування, доступністю топічних кортикостероїдів, антибіотиків, частим призначенням імуносупресивних лікарських засобів, недостатністю заходів профілактики й активного виявлення хворих, реінвазією. Дерматофітія вважається нетяжкою інфекцією, однак є заразною і спричиняє значні порушення якості життя пацієнтів через свербіж, печіння, депресію, стигматизацію, можливу асоціацію з екземою чи бактеріальною інфекцією.

Сучасні принципи терапії поверхневих мікозів шкіри повинні бути спрямовані на якнайшвидше видалення патогенного гриба з ураженої зони (шкіра, нігті, волосся), а також (за можливості) усунення сприятливих факторів (підвищена пітливість, травматизація, супутні захворювання тощо). Етіотропна терапія – єдиний правильний та ефективний підхід до лікування мікозів шкіри з використанням зовнішніх чи системних засобів. Залежно від хімічної структури протигрибкові засоби розподіляються на декілька груп (азоли, полієнові антибіотики, аліламіни тощо); відрізняються за спектром активності й особливостями клінічного застосування. Кількість протигрибкових препаратів, що використовуються в сучасній лікувальній практиці, постійно збільшується. Широка доступність протимікробних засобів за останнє десятиліття зумовила підвищений ризик розвитку резистентних штамів через неналежне лікування. Згідно з даними епідеміологічного дослідження, проведеного у 23 країнах Європи, фіксують зростання клінічної та/або мікологічно підтвердженої стійкості *T. rubrum*, *Microsporum canis* і *T. mentagrophytes*, а також *T. tonsurans*, *M. audouinii*, *T. interdigitale*, *T. verrucosum*, *T. violaceum* до антифунгальних засобів, особливо тербінафіну [19].

Пріоритети вибору препаратів для лікування поверхневих мікозів шкіри в різних країнах базуються на клінічних рекомендаціях, розроблених як офіційні документи національними товариствами дерматовенерологів. Схеми лікування дерматофітій та висівкоподібного лишая представлено в посібниках для лікарів, протоколах ведення хворих тощо. Незважаючи на все більшу поширеність дерматофітій у всьому світі, особливо тропіках, настанови з лікування мікозів шкіри потребують оновлення. В 1996 р. Американською академією дерматології складено настанови щодо менеджменту мікозів шкіри та великих складок [9], у 2014 р. – рекомендації Британської асоціації дерматологів, які здебільшого зосереджуються на мікозі волосистої частини голови та оніхомікозі [1, 10]. У Кокранівському огляді [23] щодо місцевого лікування мікозу шкіри та великих складок зазначено, що більшість досліджень імідазолів I покоління проведено >20 років тому і складно оцінюється, однак зроблено висновок про зіставну ефективність азолів і аліламінів з погляду клінічного та мікологічного

виліковування. В усіх клінічних рекомендаціях із лікування місцеві препарати залишаються основними в терапії мікозу гладенької шкіри, стоп та інших локалізацій, застосування системних антимікотиків виправдане при поширених формах інфекції.

Згідно з настановами на засадах доказової медицини DUODECIM 00267 з лікування дерматофітій [14], рекомендованих в Україні, місцево слід застосовувати тербінафін, ністатин і натаміцин, азоли (клотримазол, еконазол, міконазол, тіоконазол, кетоконазол), аморолфін (лак для нігтів), системно – тербінафін, ітраконазол і флуконазол. У настановах йдеться про відсутність суттєвих відмінностей ефективності препаратів. Перед лікарем стоїть нелегке завдання вибору високоефективного, безпечного, оптимального за фармакологічним профілем лікувального засобу.

В кожному клінічному випадку необхідно враховувати клінічні прояви, тривалість захворювання, наявність супутніх захворювань, вік, стать пацієнта, його фінансові можливості. Азоли, ймовірно, можуть рекомендуватися як більш фармакоекономічно ефективний варіант. Саме тому лікування мікозів гладенької шкіри, незважаючи на значний арсенал протигрибкових засобів, залишається складним завданням.

Препарати імідазолу для місцевого застосування (клотримазол, міконазол, еконазол, кетоконазол тощо) добре зарекомендували себе як ефективні засоби лікування дерматофітій і висівкоподібного лишая з низькою частотою побічних реакцій, інші препарати цієї групи, як-от тіоконазол і сульконазол, луліконазол, однаково ефективні, але не були ліцензовані в усіх країнах і тому менш відомі. На особливу увагу заслуговують препарати, які (поряд із протигрибковою дією) чинять специфічну активність щодо супутньої мікробної флори. Сучасний протигрибковий препарат повинен мати високу ефективність, широкий спектр дії, тривалий протигрибковий ефект, відсутність побічних ефектів, а також бути зручним у застосуванні. Нашу увагу привернув антимікотичний препарат Тіомекс у формі крему 1% (30 г), який нещодавно використовується в Україні.

Мета – дослідити ефективність крему Тіомекс у лікуванні хворих на мікози шкіри.

Матеріали та методи

Під наглядом перебував 21 пацієнт (13 чоловіків, 8 жінок) віком 27-62 роки. Середній вік хворих становив $43,5 \pm 2,7$ року. Давність захворювання варіювала від 4 міс до 2 років (у середньому $1,1 \pm 0,3$ року). Для верифікації діагнозу мікозу шкіри проводилося мікроскопічне, культуральне та інструментальне дослідження (наявність гіфів і спор, росту дерматофітів на живильному середовищі, флуоресценції в осередках різнокольорового лишая).

Переважно поодинокі висипи із чіткими межами, округлими чи фестончастими контурами локалізувалися на тлубі (спина, живіт) у 6 хворих. Шкіра в межах осередків мала червонувато-рожевий колір, деякі вкриті лусочками.

У 8 хворих із мікозом складок (пахвинної чи пахової) процес представлено симетричними чи асиметричними плямами рожевого або рожево-червоного кольору, неправильно округлої чи овальної форми із фестончастими краями, лущенням на поверхні, периферичним уривчастим валіком із поодинокими везикулами або фолікулярними дрібними вузликами синюшно-червоного кольору. У 3 пацієнтів осередки зливалися між собою і поширювалися на шкіру стегон і сідниць.

У 7 хворих висипи розташовувалися на шкірі грудей, верхній ділянці спини, плечей, задній поверхні шиї, представлені нечітко окресленими плямами круглої або овальної форми, без запальних явищ. Колір плям варіював від рожевого до коричневого. Плями в більшості хворих множинні, зливалися та утворювали осередки з поліциклічними обрисами. На поверхні плям при пошкрябуванні визначалися дрібнопластинчасті лусочки. Уражень нігтьових пластинок у жодному випадку не визначено. Пацієнти скаржилися на свербіж і печіння шкіри.

У 13 хворих встановлено супутні захворювання: цукровий діабет, бронхіальна астма, ожиріння, вегето-судинна дистонія, хронічний гастрит.

Лабораторне обстеження хворих передбачало мікроскопічне дослідження нативного препарату (лусочок з осередків ураження, оброблених 10% розчином гідроксидом калію) з подальшим культуральним дослідженням. Для виділення культури гриба проводився засів патологічного матеріалу на живильне середовище (оригінальне чи модифіковане середовище Сабуро тощо). Під час огляду хворих із висівкоподібним лишаєм застосовували лампу Вуда, в більшості визначено золотисто-жовте чи тьмяно-жовте світіння.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації та рекомендацій Міжнародної ради з гармонізації належної клінічної практики (International Council for Harmonization Good Clinical Practice).

Крем Тіомекс 1% наносили 2 р/день (уранці та увечері) протягом 14 днів за висівкоподібного лишая та 2-4 тиж при дерматофітії.

Ефективність лікування оцінювали за регресом клінічних проявів ураження (еритема, лущення, везикули, папули, свербіж або печіння шкіри), кількістю осередків під час огляду 1 р/тиж – на 7, 14, 21 (при висівкоподібному лишаї) і 28 дні (за дерматофітії), а також результатами мікологічного дослідження (до та після закінчення лікування). Клінічне вилікування вважалось досягнутим у разі повного зникнення симптомів ураження в кожному місці інфекції (за винятком депігментованих плям на гіперпігментованій шкірі після ультрафіолетового опромінення); поліпшення полягало в значному регресі ознак і симптомів ураження; стан без покращення вважався невдачею лікування. За мікологічне вилікування приймали негативні результати мікроскопічного дослідження біологічного матеріалу (КОН-тест), відсутності флуоресценції в осередках.

Продовження на стор. 36.

Правильний вибір оптимального засобу – запорука ефективної терапії мікозів шкіри

Продовження. Початок на стор. 35.

Результати та обговорення

На підставі клініко-лабораторних досліджень дерматофітію встановлено у 66,7% (мікоз тулуба – у 28,6% хворих, мікоз великих складок – у 38,1%) і висівкоподібний лишай – у 33,3% пацієнтів, серед хворих в 1,6 раза переважали чоловіки. В більшості пацієнтів (61,9%) встановлено супутню патологію, переважно ендокринопатії. На живильних середовищах висіяно *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* і *E. floccosum*. Захворювання на дерматофітію найчастіше (у 64,3% випадків) зумовлено *T. rubrum*.

З огляду на особливості клінічної відповіді, залежні від збудника хвороби, аналізували окремо вплив терапії на регрес симптомів у 14 хворих на дерматофітію (табл. 1) і у 7 пацієнтів із висівкоподібним лишаєм (табл. 2).

На 1-му тижні терапії спостерігався регрес клінічних проявів дерматофітії: еритеми – в 5 (35,7%) хворих, лущення – у 4 (28,6%), везикули – в усіх хворих (100%), папули – в 2 із 5 пацієнтів (40,0%), свербіж – у 6 (42,8%), повний регрес вогнищ – у 3 (21,4%). З кожним тижнем збільшувалася кількість хворих із регресом клінічних ознак і зникненням ураження шкіри. Наприкінці терапії (на 28-й день лущення) везикули, папули, свербіж були відсутні в 13 хворих (92,9%), в 1 пацієнта залишилися почервоніння вогнища. Отже, клінічне вилікування дерматофітії відбулося в 92,9%, покращення – в 7,1% випадків. Клінічному вилікуванню відповідало мікологічне, визначене у 92,9%. При мікроскопічному дослідженні міцелій грибів визначено в 1 пацієнтки (7,1%).

Таблиця 1. Частота повного регресу клінічних проявів дерматофітії (%) у хворих залежно від терміну спостереження

Симптоми	Термін спостереження, дні			
	7-й	14-й	21-й	28-й
Еритема	35,7	71,4	78,6	92,9
Лущення	28,6	78,6	85,6	100,0
Везикули	100,0	-	-	-
Папули	40,0	100,0	-	-
Свербіж/печіння	42,8	71,4	100	-
Зникнення осередків	21,4	57,7	85,7	92,9

Аналіз, проведений згідно з різновидами дерматофітії, установив, що через 2 тиж клінічне одужання відбулося в половині хворих: у 4 (50,0%) пацієнтів із мікозом паховим (великих складок), у 3 (50,0%) – мікозом тулуба. Через 3 тиж лікування регрес висипу визначено ще в 3 (37,5%) пацієнтів із мікозом складок і 2 (33,3%) хворих із локалізацією осередків на шкірі тулуба. Через 1 міс терапії повний регрес клінічних проявів визначено в 100,0% хворих на мікоз тулуба, у 85,7% – мікоз паховий. Не відбулося повного регресу висипів (залишилася еритема) та визначено міцелій в 1 пацієнтки з вогнищем у паховій складці. До лікування в хворої діагностовано т. зв. нерозпізнану дерматофітію (*tinea incognita*) внаслідок застосування щодо алергічного дерматиту зовнішніх кортикостероїдів, а також визначено інфікування одночасно *Epidermophyton floccosum* (*E. floccosum*) і *T. rubrum*. Лікування тривало ще 2 тиж (до повного одужання).

В пацієнтів із висівкоподібним лишаєм, які застосували крем Тіомекс, відзначено позитивну динаміку регресу висипів. На 7-й день з початку лікування свербіж і еритема зникли в 3 (42,8%) хворих, лущення – у 4 (57,1%), повне вирішення всіх вогнищ зареєстровано в 3 (28,6%) хворих. На 14-й день з початку лікування еритема та свербіж відсутні в 7 (100,0%) пацієнтів, лущення – у 6 (85,7%) осіб, повне вирішення осередків спостерігали в 6 (85,7%) хворих. На 21-й день свербіж і лущення зникли повністю в 100% хворих, еритема – в 6 (85,7%) пацієнтів, повне вирішення всіх вогнищ було зареєстровано в 6 (85,7%) хворих. *Malassezia spp.* не виявлено після лікування на 14-й день у 6 (85,7%) хворих. Отже, клінічне вилікування на 7-й день спостерігалось в 42,8%, на 14-й день – у 85,7% хворих. Клінічному результату відповідало і мікологічне вилікування.

Таблиця 2. Частота повного регресу клінічних проявів висівкоподібного лишаю (%) у хворих залежно від терміну спостереження

Симптоми	Термін спостереження, дні		
	7-й	14-й	21-й
Еритема	42,8	100,0	-
Лущення	57,1	85,7	85,7
Свербіж/печіння	42,8	100,0	-
Зникнення осередків	42,8	85,7	85,7

Резистентність до терапії визначено в 1 пацієнта віком >60 років із цукровим діабетом. Лікування загалом тривало 5 тиж до негативації результату мікологічного дослідження (пряма мікроскопія).

Важливим для оцінки ефективності топічного антимікотика є частота рецидивів, однак аналізувалися лише найближчі результати лікування.

Всі пацієнти відзначали хороше поглинання крему, відсутність жирного блиску, приємну текстуру при нанесенні на шкіру. Небажаних ефектів виявлено не було, не зареєстровано жодного випадку індивідуальної непереносимості та алергічних реакцій на препарат.

Клінічне та мікологічне вилікування поверхневого мікозу шкіри відбулося в 90,5% хворих (за дерматофітію та висівкоподібного лишаю відповідно в 92,9 і 85,7% хворих), покращення – у 9,5% пацієнтів (при дерматофітію у 7,1%, висівкоподібному лишаю – 14,4%).

Успіх зовнішньої терапії хворих на мікози шкіри пов'язаний з активною речовиною крему Тіомекс – тіокназол, що належить до групи імідазолів. Азоли для місцевого застосування – емпіричний засіб вибору у веденні первинних і стійких до терапії випадків згідно з консенсусом експертів щодо лікування дерматофітії (ECTODERM, Індія); топічні азоли повинні бути препаратом вибору через їхню протизапальну, антибактеріальну дію та широкий спектр антимікотичної активності [18].

Точний механізм дії тіокназолу остаточно не встановлено, хоча він (як і інші імідазолні протигрибкові препарати) діє переважно на системи клітинних мембран [8]. Тіокназол взаємодіє з 14- α -деметилазою, яка перетворює ланостерол на ергостерол – важливий компонент мембрани. Пригнічення синтезу ергостеролу спричиняє підвищення клітинної проникності. Тіокназол також може пригнічувати ендогенне дихання, взаємодіяти з мембранними фосфоліпідами, пригнічувати трансформацію дріжджів у міцеліальні форми, поглинання пурину, погіршувати біосинтез тригліцеридів та/або фосфоліпідів, а також пригнічувати рух іонів кальцію і калію через клітинну мембрану шляхом блокування транспортного шляху іонів. Останні дані свідчать про те, що тіокназол може мати два способи дії: фунгістатичний – при низьких концентраціях, пов'язаний з пригніченням синтезу ергостеролу, і фунгіцидний – за вищих концентрацій, що зумовлено прямим ушкодженням клітинної стінки [4, 16, 22].

У стандартних тестах на чутливість *in vitro* показано активність тіокназолу проти широкого спектра грибів (переважно дерматофітів і дріжджів), а також деяких хламідій, трихомонад і грампозитивних бактерій. У більшості досліджень мінімальні інгібувальні концентрації тіокназолу є у 2-4 рази нижчими за такі міконазолу [11, 16]. Цікаво, що *in vitro* тіокназол чинив активну фунгіцидну дію проти клітин *Candida albicans* і *Candida parapsilosis* на відміну від інших протестованих імідазолів, які були неактивними проти організмів у стаціонарній фазі [8, 20]. Дослідження на тваринах *in vivo* підтвердили активність тіокназолу за експериментального кандидозу та дерматофітозу, але неефективність – при кокцидіодомікозі [21].

Тіокназол досліджували у відносно значній кількості пацієнтів із поверхневими грибковими інфекціями шкіри та вагінальним кандидозом, у меншій кількості – з поверхневими бактеріальними інфекціями, оніхомікозом або вагінальним трихомоніазом [8]. Відкриті багаточетрові дослідження за участю хворих із поверхневими дерматофітними чи дріжджовими інфекціями шкіри показали, що місцеве застосування тіокназолу 1% крему 1 або 2 р/день зумовлювало повне (клінічне та мікологічне) вилікування від 77 до 98% хворих протягом 2-6 тиж [15]. У порівняльних клінічних дослідженнях у пацієнтів із грибковими

шкірними інфекціями тіокназоловий крем був значно кращим за плацебо, забезпечував ефективність лікування, еквівалентну альтернативним імідазоловим протигрибковим препаратам. Дійсно, деякі дослідники повідомляли про тенденції на користь тіокназолу порівняно із кремом із міконазолом, інші – звертали увагу на значно кращі показники одужання в разі застосування тіокназолу порівняно з місцевим клотримазолом – швидший результат (уже через 2 тиж) [7]. В окремих терапевтичних випробуваннях 1 або 2% крем із тіокназолом був ефективнішим проти *T. rubrum* (ніж міконазол і клотримазол), *T. mentagrophytes* (ніж міконазол, еконазол і клотримазол), *Malassezia furfur* (ніж міконазол і клотримазол) і *Candida albicans* (ніж клотримазол) [11, 17]. Тіокназол – протигрибковий засіб, який також чинить певну антибактеріальну активність проти деяких грампозитивних мікроорганізмів, включаючи *Staphylococcus spp.* і *Streptococcus spp.*

Дія місцевого препарату залежить від низки факторів, зокрема черезшкірної абсорбції. Для поглинання активної речовини, отже, й покращення якості засобу важливими є розмір молекули, температура плавлення, параметри розчинності, наявність бокових груп, здатних утворювати Н-зв'язок, тощо [12]. Ефективність лікування мікозів шкіри обумовлена фізико-хімічними та фармакокінетичними властивостями тіокназолу. Внаслідок невеликої молекулярної маси (387,7 г/моль), меншої за сертоконазол, міконазол і кетоконазол (найменшої з усіх азолових топічних антимікотиків температури плавлення – 82,8°), в епідермісі >48 год зберігається висока концентрація, більша в декілька сотень разів за мінімальні інгібувальні концентрації щодо більшості дерматофітів і дріжджів [5, 21]. Відомо, що препарати місцевого застосування при створенні високих концентрацій у місці дії можуть діяти фунгіцидно щодо деяких грибів. Водночас черезшкірна абсорбція тіокназолу є незначною, що свідчить про мінімальний ризик системних побічних ефектів.

У порівняльних клінічних дослідженнях частота місцевих реакцій (короткочасне почервоніння, печіння та свербіж) у разі застосування тіокназолу загалом була зрівняною з іншими імідазоловими протигрибковими засобами [7, 17].

Під час планування лікування хворих на мікози шкіри слід пам'ятати про декілька важливих критеріїв вибору препарату: наявність достовірної доказової бази щодо ефективності препарату; механізм дії, який буває фунгістатичним і фунгіцидним; особливості спектра специфічної активності (дерматофіти, дріжджі, пліснява), активності щодо бактеріальної мікрофлори та найпростіших; відсутність чи мінімальна кількість побічних ефектів.

Цим критеріям відповідає крем Тіомекс, що містить 1% тіокназолу. Він чинить фунгіцидну та фунгістатичну дію, має унікальні фармакодинамічні властивості, широкий спектр специфічної активності (*Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*, *Candida spp.*, *Malassezia spp.*), антибактеріальної активності (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium minutissimum*), ефективність і безпека препарату продемонстровані в багатьох дослідженнях.

Висновки

Міське лікування – терапія першої лінії при поверхневих мікозах шкіри. Широкий спектр антимікотичної активності (дерматофіти, дріжджоподібні гриби) крему Тіомекс дозволив досягти клінічного та мікологічного вилікування в 90,5% хворих на мікоз шкіри. Висока ефективність обумовлена фізико-хімічними властивостями молекули тіокназолу (відносно незначна молекулярна маса, низька температура плавлення, тривале зберігання, високі концентрації в епідермісі). Застосування крему Тіомекс дозволяє розширити можливості зовнішньої терапії пацієнтів із мікозами шкіри.

Список літератури знаходиться в редакції.

Гострий запальний процес: можливості біорегуляційної корекції

Гострий запальний процес являє собою універсальну відповідь організму на велику кількість різноманітних тригерів: інфекційні агенти, травми, рани, оперативні втручання здатні спричинити запалення.

Зазвичай у природному перебігу запалення виділяють три фази (альтерація, ексудація, проліферація), однак існує інший підхід, прихильники якого розрізняють тільки дві основні фази – ініціацію та розрешення. Початок запальної реакції однаковий для різних тригерів і характеризується появою запального інфільтрату, набряком тканин (рис. 1), які спричинені збільшенням кровотоку, зростанням проникності мікросудин й індукуються вивільненням прозапальних ліпідних медіаторів, включаючи лейкотрієни та простагландини [13]. Повне розрешення гострого запалення є найоптимальнішим підсумком цієї реакції.

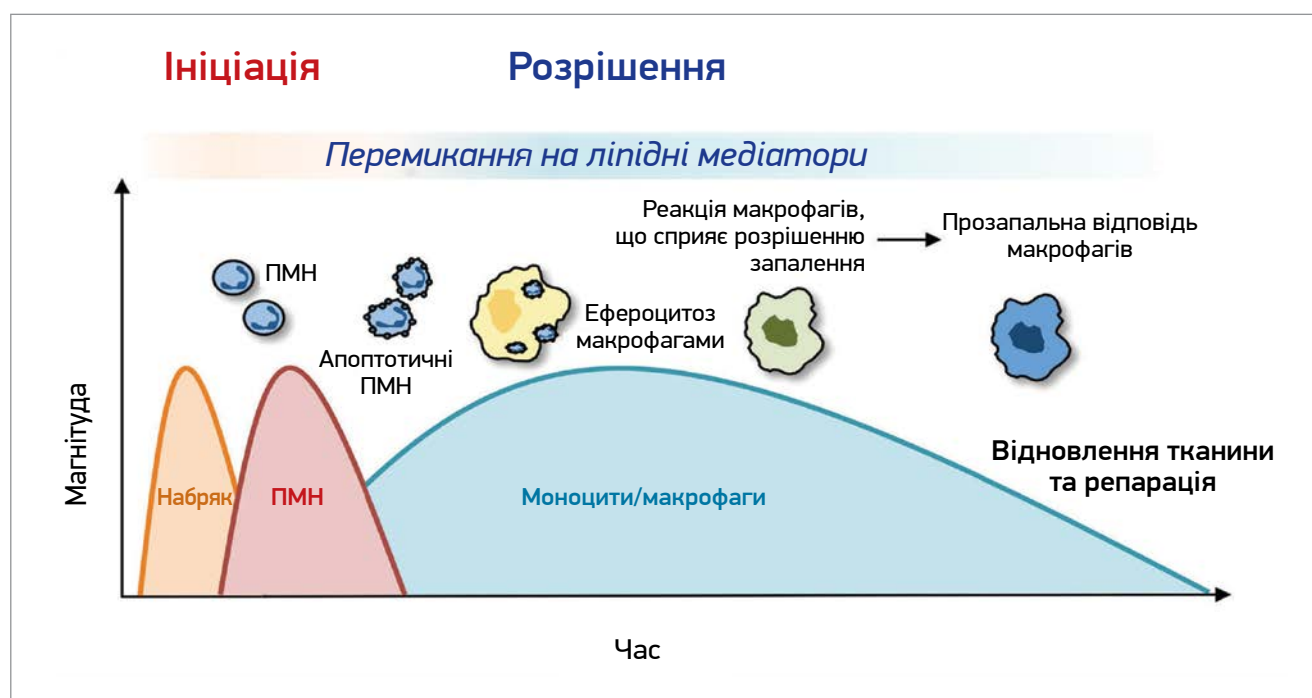


Рис. 1. Послідовність розрешення гострого запалення [13]

Примітка: ПМН – поліморфноядерні нейтрофіли.

Набряк і порушення лімфодренажу

Ключову роль у розсмоктуванні запального інфільтрату відіграє лімфатична система, яка транспортує імунні клітини та протизапальні/запальні цитокіни. Підтримання активного функціонального стану лімфатичної системи розглядають як запоруку швидкого відновлення лімфатичного дренажу та розрешення запалення, запобігання виникненню набряків [7]. Зазвичай лімфатичні судини відводять рідину, яка екстрагується з кровоносних судин і містить макромолекули, макрофаги, лімфоцити, завдяки чому інтерстиційний тиск не підвищується [12]. Запальний інфільтрат механічно перешкоджає просуванню лімфи, при цьому найвиразніший лімфостаз спостерігають за травм, ран, оперативних втручань, коли порушується цілісність / видаляється велика кількість лімфатичних судин. В умовах недостатнього лімфогенезу/лімфовідтоку виникає лімфедема, підвищується інтерстиційний тиск у тканинах, розвивається хронічне запалення, значно затримується загоєння рани [12]. Оптимальним способом нівелювання патологічного процесу вважають призначення лімфодренажних засобів, здатних посилювати лімфо- й ангиогенез із метою відведення екстравазованої рідини з нових судин, профілактики надмірної лімфедери, зменшення популяції прозапальних клітин [12].

Розрешення запалення

Критично важливим для трансформації ініціальної фази запалення у фазу розрешення є тимчасове переключення на ліпідні медіатори, які синтезуються лейкоцитами. На ранніх стадіях гострого запалення прозапальні ліпідні цитокіни (лейкотрієни та простагландини, які

виробляються з арахідонової кислоти під дією ключових ферментів 5-ліпоксигенази та циклооксигенази – ЦОГ) генеруються резидентними клітинами в ушкодженій тканині; у відповідь на дію ліпідних медіаторів з'являються поліморфноядерні нейтрофіли (ПМН), які не тільки інфільтрують тканини, поглинають і руйнують патогени, але й додатково посилюють продукцію прозапальних медіаторів. Потім ПМН піддаються апоптозу з одночасним перемиканням із вивільнення прозапальних цитокінів на медіатори, що сприяють розсмоктуванню (наприклад, резолвіни), сигналізуючи таким чином макрофагам про очищення апоптотичних клітин. Цей процес фагоцитозу мертвих клітин або клітин, які гинуть, називають ефероцитозом. Окрім сприяння ефероцитозу прорезорбтивні ліпідні медіатори зупиняють подальше залучення ПМН і стимулюють появу прорезорбтивних макрофагів, що є важливим для тканинного відновлення [13]. На відміну від прозапальних ліпідних медіаторів спеціалізовані медіатори, котрі сприяють розрешенню процесу, як-от ліпоксини, резолвіни, марезини або протектини, утворюються з арахідонової, ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот, які координують наступну фазу розсмоктування [12, 13]. За їх допомогою гострий запальний процес самообмежується та згодом припиняється [12, 13].

Класичний і альтернативний підходи до розрешення запалення

Класичний підхід до нівелювання запалення ґрунтується на пригніченні активності прозапальних медіаторів завдяки нестероїдним протизапальним препаратам (НПЗП) без додаткового впливу на ексудат і цитокіни, що сприяють розрешенню запалення. Поширені гастроінтестинальні, ниркові, серцево-судинні побічні дії НПЗП зумовили пошук інших дієвих способів лікування

запалення. Альтернативний погляд, заснований на вищеписаних патофізіологічних особливостях запального процесу, спрямований на зменшення набряку, покращення лімфодренажу, лімфоангіогенезу та посилення синтезу медіаторів, що сприяють розрешенню запалення. Із цієї метою використовують біорегуляційні препарати Лімфоміозот Н і Траумель С (фірма-виробник – Biologische Heilmittel Heel GmbH).

Лімфоміозот Н

Нині не існує фармакологічних препаратів, здатних повністю відновити лімфатичні судини, особливо після хірургічних втручань і травм, одужання від яких часто супроводжується розвитком фіброзної тканини, котра пригнічує лімфатичну регенерацію, спричиняючи тим самим розвиток вторинної лімфедери та хронічного запалення. Покращити лімфодренажну функцію за різноманітних патологічних станів можна за допомогою біорегуляційного препарату Лімфоміозот Н.

Механізм дії. Офіційно зареєстрований у державному реєстрі лікарських засобів Лімфоміозот Н містить у своєму складі 16 компонентів: 11 рослинного походження, 1 – тваринного, 3 мінеральні й 1 гормональний компонент, комбінація котрих надає цьому засобу протизапальну, протинабрякову, лімфодренажну, дезінтоксикаційну дію [5]. Механізми дії Лімфоміозоту Н залишаються остаточно не з'ясованими, але вважають, що йому притаманний різнобічний спектр впливу. Перший механізм дії Лімфоміозоту Н пов'язують із його здатністю модулювати та прискорювати перебіг усього запального процесу, в тому числі репараційних змін [7]. Друге пояснення підкреслює протизапальні властивості Лімфоміозоту Н завдяки інгібуванню прозапальних цитокінів ранньої фази (інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-6) і активації синтезу оксиду азоту, активних форм кисню, фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), підвищенню регуляції ядерного фактора κ B (NF- κ B) – важливого транскрипційного фактора, що бере участь у регуляції транскрипції генів, які кодують прозапальні цитокіни. Третій потенційний механізм дії Лімфоміозоту Н асоціюють зі впливом на екстрацелюлярний матрикс, зменшенням набряку та покращенням репаративних процесів [1, 11]. Можливо, саме комбінація всіх перелічених властивостей сприяє відновленню цілісності лімфатичних судин, покращенню лімфодренажу та прискоренню розрешення запалення. «Лімфоміозот Н може стати новим системним/місцевим засобом для лікування ран і відновлення шкіри, здатним покращити швидкість і якість репаративних процесів, запобігти виникненню хронічного запалення та протидіяти утворенню фіброзних рубців», – стверджують учені [7].

Доказова база. Ефективність і безпечність Лімфоміозоту Н підтверджено результатами експериментальних і клінічних досліджень. Одна з фундаментальних робіт щодо Лімфоміозоту Н представлена німецькими дослідниками під керівництвом А. Keim [7]. Експериментальним тваринам, яким у лабораторних умовах штучно спричиняли підшкірний набряк хвоста з наступним хірургічним завданням поверхневої рани в цій ділянці без антисептичного закриття, внутрішньом'язово вводили розчин Лімфоміозоту (5, 25 або 50 мкл) або фізіологічного розчину (контроль) протягом 10-15 діб із наступним 20-добовим спостереженням та евтаназією піддослідних тварин (рис. 2).

Доведено, що Лімфоміозот Н, впливаючи на запальні та репаративні шляхи, зменшує набряк і прискорює швидкість закриття хірургічної рани, регулює запальний процес, сприяє відновленню тканин і створенню «безрубцевого матриксного мосту, через який здатні вільно проходити мігрувальні клітини й накопичена інтерстиційна рідина» [7, 13].

У клінічних дослідженнях профілактичне застосування Лімфоміозоту Н запобігало розвитку постопераційної лімфедери, особливо значний ефект констатували за умови раннього прийому препарату порівняно з використанням на тлі появи лімфедери або хронічного

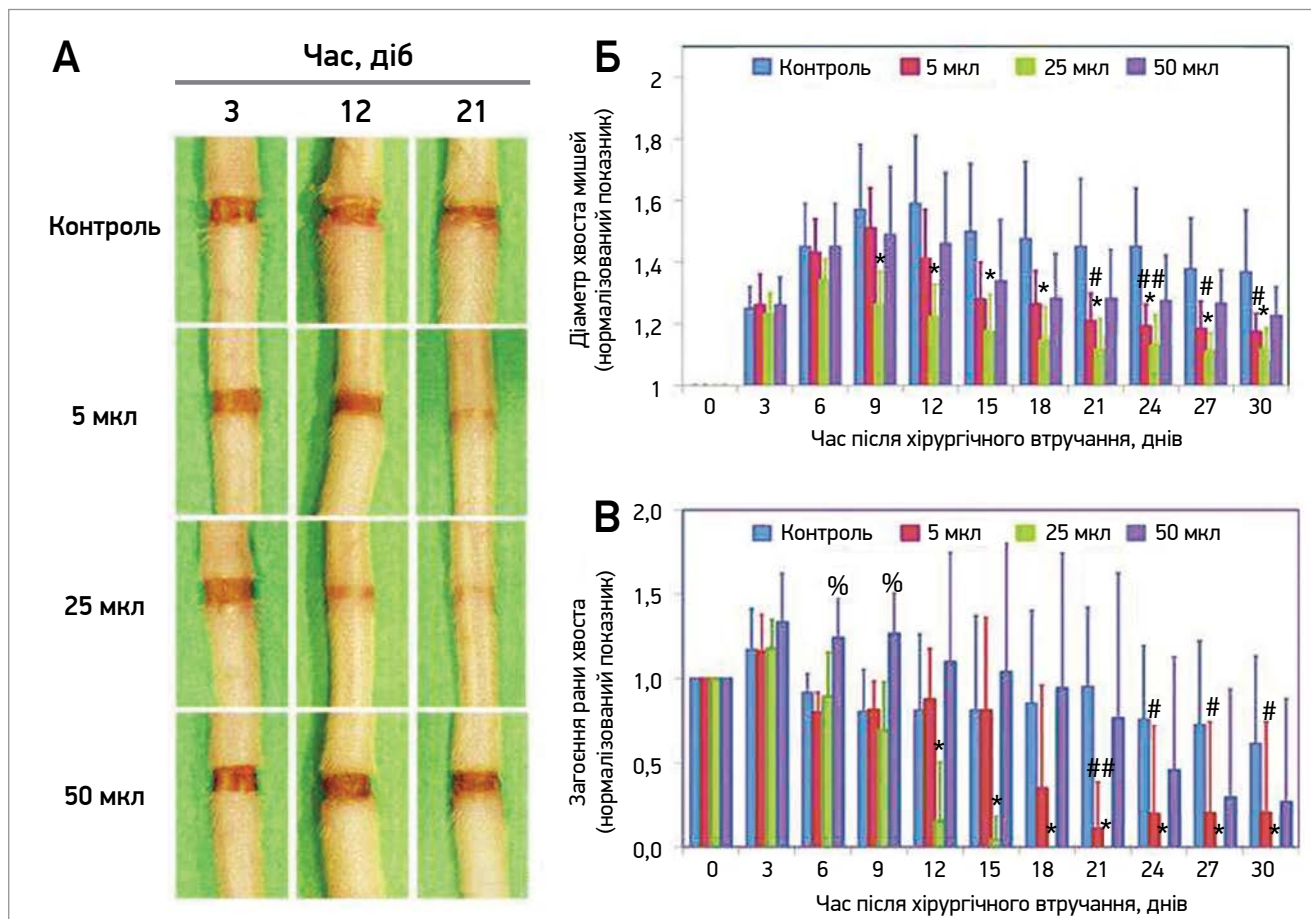


Рис. 2. Лімфоміозот Н зменшує набряк тканин і сприяє загоєнню ран [7]

Примітки: А – динаміка нівелювання набряків і загоєння рани на тлі застосування Лімфоміозоту Н порівняно з контролем на 3-тю, 12-ту та 21-шу добу після поранення. Динаміка зменшення набряку (Б) та загоєння рани (В) хвоста протягом 30 діб. * Вірогідна різниця між 5 мкл Лімфоміозоту Н та контролем. # Вірогідна різниця між 25 мкл Лімфоміозоту Н та контролем. ## Вірогідна різниця між 50 мкл Лімфоміозоту Н та контролем.

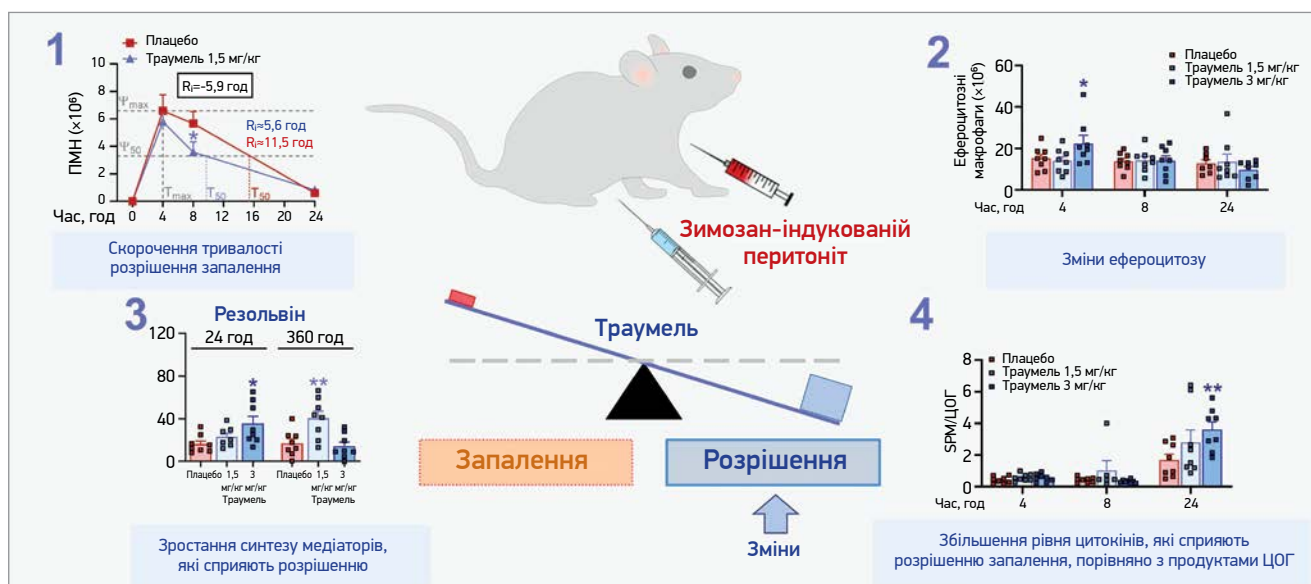


Рис. 3. Профілактичне інтрапарієтальне введення Траумелю С сприяє розрешенню запального процесу при зимозан-індукованому перитоніті порівняно з плацебо [15]

Примітки: 1 – введення препарату Траумель С сприяє зменшенню кількості ПМН, скорочуючи тим самим тривалість періоду розрешення; 2 – Траумель С посилює ефероцитоз; 3 – зменшення синтезу ліпідних медіаторів, які прискорюють розрешення запалення; 4 – збільшення кількості медіаторів, що прискорюють розрешення запалення, порівняно з метаболітами ЦОГ.

запалення [7, 12]. Призначення Лімфоміозоту Н пацієнтам, що перенесли мастектомію з приводу раку молочної залози та страждали на лімфедему верхньої кінцівки, сприяло нівелюванню набряку: через 1 місяць прийому 29,5% (95% довірчий інтервал (ДІ) 15,0-43,9) хворих не мали ознак лімфедери, через 3 та 6 міс такого позитивного результату досягли 31,5% (95% ДІ 13,2-49,9) та 41,2% (95% ДІ 17,6-64,9) пацієнток [2]. Комбінація Лімфоміозоту Н з α -ліпоевою кислотою дала змогу швидко нівелювати набряки нижніх кінцівок, зменшити больовий синдром у пацієнтів із діабетичною невротією порівняно з плацебо та монотерапією біорегуляційним засобом [6].

Траумель С

Інший біорегуляційний засіб, Траумель С, також є багатокомпонентним препаратом, який складається з 14 активних речовин рослинного й мінерального походження, що потенціюють дію одна одної та зумовлюють широкий спектр дії препарату: протизапальний, анальгетичний, протинабряковий, кровоспинний, регенерувальний та імуномодулювальний ефекти [7].

Механізм дії. Основний протизапальний ефект препарату Траумель С пояснюється його здатністю блокувати синтез прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β , ІЛ-8 і ФНП- α на 70, 65 і 50% відповідно; зазначений ефект спостерігається протягом 24-72 годин ($p < 0,01$) [10]. Нещодавно опубліковано експериментальну роботу, в якій лабораторним мишам перед інтрапарієтальним введенням зимозану

(що використовували для провокування штучного перитоніту) вводили Траумель С або плацебо (рис. 3) [15]. Застосування біорегуляційного препарату сприяло зменшенню прозапальних цитокінів і скороченню тривалості періоду розрешення запалення порівняно з плацебо [15]. Траумель С активував синтез медіаторів, які сприяють розрешенню запального процесу [9], посилював ефероцитоз, забезпечував інгібування запалення та його розрешення; завдяки таким властивостям Траумель С «може мати терапевтичний потенціал як стимулятор розрешення запалення» [15].

Доказова база. У багатьох рандомізованих і нерандомізованих дослідженнях доведено ефективність препарату Траумель С у лікуванні запальних захворювань суглобів, травматичних ушкоджень м'язів і зв'язок [4, 14]. Продемонстровано здатність Траумелю С нівелювати запальний процес у разі гострого середнього отиту, риносинуситу, аденоїдиту [8]. У ході рандомізованого контрольованого дослідження протизапальний і протинабряковий ефекти препарату Траумель С визнані порівняними з такими еталонного НПЗП – диклофенаку [3]. Ці дані підтвердили результати мережевого метааналізу, в якому доведено зіставність протизапальної дії диклофенаку та Траумелю С [4]. Протизапальна, анальгетична та протинабрякова активність препарату Траумель С у загоєнні постопераційної рани після видалення третього моляра визнана зіставною з такою дексаметазону (в усіх випадках $p > 0,05$) [16]. Траумель С, як і дексаметазон ($p > 0,05$), сприяв

доброму відкриванню рота через 72 год і 7 днів після видалення третього моляра [16].

Висновки

Гостре запалення різноманітного генезу асоціюється з порушенням лімфовідтоку та збільшенням синтезу прозапальних цитокінів. Замість НПЗП, спрямованих на пригнічення активності прозапальних цитокінів, гомотопічний спосіб корекції запалення (Лімфоміозот Н і Траумель С) спрямований на зменшення набряку, покращення лімфодренажу, лімфоангіогенезу та посилення синтезу медіаторів, що сприяють розрешенню запалення. Комплексне застосування багатокомпонентних біорегуляційних препаратів Лімфоміозот Н і Траумель С чинить патогенетичний вплив на запальний процес, покращуючи лімфатичний дренаж, знижуючи тканинний набряк, зменшуючи активність запалення та сприяючи репаративним процесам. Лімфоміозот Н і Траумель С, препарати виключно природного походження, демонструють достатню клінічну ефективність, відмінну переносимість, майже повну відсутність побічних ефектів завдяки унікальній технології їхнього виготовлення.

Література

- Alderfer L., Wei A., Hanjaya-Putra D. Lymphatic tissue engineering and regeneration. *J. Biol. Eng.* 2018; 12 (32). doi: 10.1186/s13036-018-0122-7.
- Forner-Cordero. A prospective evaluation of lymphomyosot in the maintenance treatment of breast cancer-related lymphedema (2009).
- 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.
- Hoch M., Smita S., Cesnulevicius K., et al. Network analyses reveal new insights into the effect of multicomponent Tr14 compared to single-component diclofenac in an acute inflammation model. 2023. doi: 10.1186/s12950-023-00335-0.
- https://www.heel-russia.ru/media/movies/heel_russia/new_detox_booklet_heel_rus_2021_a5_28pp_final.pdf
- <https://www.semanticscholar.org/paper/LYMPHOMYOSOT-%C2%AE-AND-ALPHA-LIPOIC-ACID-Possibilities/d4ecc068cd177efc47e4dd437b2f8478673b0dd>
- Keim A.P., Slis J.R., Mendez U., Stroup E.M., Burmeister Y., Tsolaki N., Gailing O., Goldman J. The multicomponent medication lymphomyosot improves the outcome of experimental lymphedema. *Lymphat. Res. Biol.* 2013 Jun; 11 (2): 81-92. doi: 10.1089/lrb.2012.0024.
- Kovalenko S.L., Lazareva L.A., Azamatova S.A. Effektivnost' preparatov bioregulyatsionnoi meditsiny pri lechenii eksudativnogo srednego otita, sopryazhennogo s rinosinusitom i adenoiditom [Efficacy of bioregulative drugs in the treatment of otitis media with effusion associated with rhinosinusitis and adenoiditis]. *Vestn. Otorinolaringol.* 2023; 88 (3): 13-20. doi: 10.17116/otorino20228803113.
- Pilat C., Frech T., Wagner A., Krüger K., Hillebrecht A., Pons-Kühnemann J., Scheibelhut C., Bödeker R.H., Mooren F.C. Exploring effects of a natural combination medicine on exercise-induced inflammatory immune response: a double-blind RCT. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2015 Aug; 25 (4): 534-42. doi: 10.1111/sms.12265.
- Porozov S., Cahalon L., Weiser M., Branski D., Lider O., Oberbaum M. Inhibition of IL-1beta and TNF-alpha secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel S. *Clin. Dev. Immunol.* 2004 Jun; 11 (2): 143-9. doi: 10.1080/10446670410001722203.
- Ratiani L., Terunashvili G., Sanikidze T. Antiinflammatory activity of lymphomyosot during chronic diseases. *Georgian Med. News.* 2012 Apr; 205: 73-82.
- Renò F., Sabbatini M. Breaking a vicious circle: lymphangiogenesis as a new therapeutic target in wound healing. *Biomedicine.* 2023 Feb 21; 11 (3): 656. doi: 10.3390/biomedicine11030656.
- Sansbury B.E., Spite M. Resolution of acute inflammation and the role of resolvins in immunity, thrombosis, and vascular biology. *Circ. Res.* 2016 Jun 24; 119 (1): 113-30. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307308.
- Van Haselen R. An integrative review of the evidence on the antihomotoxic medication Traumeel. 1-29.
- Jordan P.M., van Goethem E., Müller A.M., Hemmer K., Gavioli V., Baillif V., Burmeister Y., Krömmelbein N., Dubourdeau M., Seilheimer B., Werz O. The natural combination medicine Traumeel (Tr14) improves resolution of inflammation by promoting the biosynthesis of specialized pro-resolving mediators. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Nov 3; 14 (11): 1123. doi: 10.3390/ph14111123.
- Souza G.M., Fernandes I.A., Pinheiro M.L.P., Falci S.G.M. Comparative effectiveness of the homeopathic preparation Traumeel S in third molar extraction surgery: a preliminary triple-blind clinical trial. *Homeopathy.* 2021 Nov; 110 (4): 229-235. doi: 10.1055/s-0041-1725038.

Інфекції шкіри, м'яких тканин і кісток. Антибіотикотерапія як один з основних компонентів лікування



V.V. Ващук

Хірургічна інфекція шкіри та м'яких тканин є однією з найпоширеніших бактеріальних патологій. Частота госпіталізації пацієнтів із цим розладом у хірургічних стаціонарах у різних країнах складає 10-35%; йому притаманні поліваріантність клінічних сценаріїв розвитку та високі показники летальності за прогностично несприятливих форм.

Про хірургічні інфекції на прикладі синдрому діабетичної стопи (СДС) доповів доцент кафедри загальної хірургії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Всеволод Васильович Ващук у рамках заходу «Міждисциплінарний альянс: хірургія та анестезіологія».

Що таке СДС? Якою є актуальність проблеми його вчасної діагностики й лікування в Україні та світі?

СДС – специфічний симптомокомплекс ураження стоп у разі цукрового діабету (ЦД), основою патогенезу якого є діабетичні макро- і мікроангіопатії, периферична нейропатія нижніх кінцівок та остеоартропатія. Процеси розвиваються паралельно (зі взаємним обтяженням) із приєднанням тяжких гнійно-некротичних уражень, що характеризуються особливим складом мікрофлори на тлі глибоких обмінних порушень та імуносупресії. Фокус

інфекції розповсюджується на всі шари тканин – епідерміс, дерма, підшкірна клітковина, нерви, артерії, вени, глибока фасція, м'язи + кістки, що залежно від глибини ураження може проявлятися розвитком флегмон, некротичного фасциїту, міонекрозу, остеомиєліту тощо (May A.K., 2011).

На сьогодні в усьому світі налічується ≈500 млн хворих на ЦД. В Україні на 1 січня 2019 року нараховувалося >1,5 млн пацієнтів із ЦД, серед них 93,1% – хворі на ЦД 2 типу. Щороку в 1-4% хворих на ЦД діагностують виразку стопи; в значній частині з них СДС стає причиною ампутації. Загалом СДС є причиною

40-60% (у деяких регіонах до 90%) усіх нетравматичних ампутацій; водночас післяопераційна летальність складає 7%. Відомо, що 85% ампутацій можна запобігти за налагодженої профілактики, вчасної діагностики та лікування.

Як класифікують хірургічні інфекції шкіри та м'яких тканин?

- Існує багато класифікацій.
- Наприклад, за однією з них хірургічні інфекції розподіляють на такі види:
 - інфекції, які потребують консервативного лікування (наприклад, еризипелоїд, імпетиго, фолікуліт);
 - інфекції, що потребують хірургічного втручання (приміром, діабетична стопа);
 - тяжкі інфекції, котрі потребують ургентної хірургічної допомоги (некротичний фасциїт).

За іншою класифікацією, яку в 2003 році запропонували L. Eron і B. Lipsky, пацієнти з хірургічними інфекціями шкіри та м'яких тканин розподіляються на 4 класи:

- хворі 1 класу без ознак або симптомів системної інтоксикації чи системних захворювань;
- пацієнти 2 класу, котрі мають стійкі супутні захворювання (наприклад, ожиріння, ЦД), що здатні ускладнити чи затримати вирішення проблеми;
- хворі 3 класу, котрі мають ознаки інтоксикації, погіршення стану (лихоманка, тахікардія, тахіпное та/або гіпотензія);
- пацієнти 4 класу, які мають синдром сепсису та інфекцію, що загрожує життю, наприклад некротичний фасциїт.

Спеціалісти Всесвітнього товариства невідкладної хірургії у 2015 році запропонували нові дефініції розподілу інфекцій шкіри та м'яких тканин на 3 основні групи:

- інфекції місця хірургічного втручання: інцизійні (поверхневі та глибокі), інфекції органа, порожнини;
- не некротизувальні інфекції;
- некротизувальні інфекції.

Післяопераційні інфекції виокремлено додатково через їхню багатогранність, причому інфекції органів і порожнин не є справді інфекціями м'яких тканин; це окрема тема серед інфекцій м'яких тканин.

Випадки СДС, своєю чергою, класифікують за патогенетичними ознаками (нейропатично-інфікована, ішемічна гангренозна та змішана форми), глибиною ураження й іншими ключовими ознаками.

Якими є стандарти догляду за СДС?

По-перше, дуже важливими є вчасне виявлення інфекції та санація виразки. Спеціаліст повинен проводити оцінку чутливості та циркуляції крові. За потреби слід вчасно призначати антибіотикотерапію, проводити розвантаження стопи та рекомендувати пацієнту профілактичні прийоми для попередження виникнення виразок.

Спеціалісти National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK) у 2019 році опублікували рекомендації, що стосуються догляду за СДС. Зокрема, вони містять такі пункти:

- догляд за пацієнтом протягом перших годин перебування в стаціонарі;
- кожна лікарня повинна мати протокол догляду за пацієнтами із СДС, які потребують стаціонарної допомоги;
- рекомендовано контролювати загальний стан хворого та вчасність надання допомоги медичними працівниками;
- рекомендовано звернутися до спеціаліста протягом перших 24 год після первинного огляду ніг хворого;
- медичні працівники повинні нести відповідальність за догляд за пацієнтом із СДС;
- терапевтичний підхід має бути мультидисциплінарним, а команда має включати фахівців таких сфер: діабетологія, подологія, судинна хірургія, мікробіологія, травматологія, ортопедія, радіологія, догляд за ранами + спеціалісти з реабілітаційної медицини, пластичної хірургії, психологи та дієтологи;
- необхідно враховувати будь-які ускладнення, включаючи порушення зору, при плануванні та наданні допомоги хворим із ЦД.

Які мікробні агенти є основними при інфекціях, що супроводжують СДС?

Є декілька робіт закордонних авторів, присвячених вивченню мікробної структури виразок, в яких були отримані протилежні результати. Так, європейські дослідники дійшли висновку, що інфекції найчастіше спричиняє монокультура (Jaju K. et al., 2019), а вчені з Азії, навпаки, довели, що полікультура в хворих, отриманих з інфікованих тканин, переважає (Ogba O. et al., 2019).

Мікробний спектр СДС в Україні вивчався в дослідженні АУРА (2018-2019 рр.), учасниками якого стали 191 пацієнт із СДС (Березняков І.Г., 2020). Виявилося, що основними мікробними агентами були *Staphylococcus spp.* – 26,7%,

Staphylococcus aureus – 23,5%, MRSA – 8,37%, *Streptococcus spp.* – 11,59%, *Enterococcus faecalis* – 17,8%, *Pseudomonas aeruginosa* – 10,47%, *Klebsiella spp.* – 5,76%, *Proteus spp.* – 3,14%, інші – 24,6%.

Які основні принципи лікування СДС і вибору антибіотикотерапії?

– До основних принципів лікування належать:

- хірургічне втручання за необхідності та можливості реваскуляризації;
- антибактеріальна терапія, ерадикація інфекції;
- контроль і корекція рівня глюкози в сироватці крові;
- профілактичні та реабілітаційні заходи спрямовані на корекцію опорної функції стопи;
- усунення компресії на виразку.

Згідно з рекомендаціями NICE (2023), за легкого ступеня інфікування серед варіантів антибіотикотерапії слід обирати флуклоксацилін (500 мг 4 р/добу впродовж 7 днів), а при підвищеній чутливості до препаратів пеніцилінового ряду необхідно розглянути можливість призначення кларитроміцину, еритроміцину чи доксицикліну.

За тяжкої інфекції антибіотик вводять парентерально впродовж щонайменше 48 год до стабілізації стану. Після цього рекомендовано повторно оцінити потребу в антибіотикотерапії. У разі остеомієліту антибіотики рекомендовано призначати на термін 6 тиж із використанням пероральних форм.

Варто зазначити, що протягом останніх десятиліть клініцисти застосовували тижневу парентеральну терапію для всіх тяжких випадків, особливо за остеомієліту діабетичної стопи, з подальшим переходом на пероральне застосування. Але сьогодні спостерігається зміна парадигми, пероральні режими розглядаються такими самими за ефективністю, як і внутрішньовенна терапія (Gariani K. et al., 2019).

Які пероральні препарати для антибіотикотерапії хірургічних інфекцій можна відзначити?

– На ринку існує препарат Ципролет А – комбінований засіб, що містить ципрофлоксацин і тинідазол. Фармакологічні властивості препарату зумовлені фармакологічними властивостями активних речовин.

Спектр дії **ципрофлоксацину** включає аеробні грамнегативні бактерії: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Shigella sonnei*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Citrobacter diversus*,

Citrobacter freundii, *Serratia marcescens*, *Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bacillus anthracis*, *Moraxella catarrhalis*; аеробні грампозитивні бактерії: стафілококи, включаючи штами, що продукують пеніциліназу, та штами, резистентні до метициліну, стрептококи, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*

Тинідазол активний як щодо найпростіших, так і щодо облигатних анаеробних бактерій. Найпростіші мікроорганізми, чутливі до тинідазолу, включають *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* та *Giardia lamblia*.

Тинідазол є активним щодо *Gardnerella vaginalis* та щодо більшості анаеробних бактерій, включаючи *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* і *Veillonella spp.*

Мікробіологічні дослідження в пацієнтів із СДС дозволяють розглядати комбінацію ципрофлоксацин 500 мг + тинідазол 600 мг як препарат для ефективної боротьби з інфекційними ускладненнями (Shen B. et al., 2007; Nichitailo M.E. et al., 2013).

Ефективність такого поєднання спостерігалася в усіх виділених клінічних групах:

- 1) при гострих гнійних захворюваннях м'яких тканин (фурункули, карбункули, флегмони);
- 2) після операційних гнійних ран м'яких тканин;
- 3) за посттравматичних гнійних ран з ушкодженням і без ушкодження кісток;
- 4) при хронічних гнійних процесах м'яких тканин (трофічні виразки, пролежні).

До складу препарату входить тинідазол. Утім, хірурги часто призначають інший препарат групи нітромідазолів – метронідазол. Чи можна їх порівняти?

– У разі порівняння тинідазолу та метронідазолу можна виокремити суттєві переваги першого. Так, період напіввиведення тинідазолу складає 12-24 год, що дозволяє призначати його 2 р/добу. Період напіввиведення метронідазолу – 6-7 год, тому кратність його прийому має становити 3 р/добу (Rams T.S. et al., 2020).

Загалом тинідазол – антибіотик II покоління нітромідазолів із високою протианаеробною активністю та покращеним фармакокінетичним профілем порівняно з метронідазолом.

Отже, питання своєчасної діагностики та лікування виразок за СДС є украй актуальним. Цей стан може зумовити незворотні наслідки, стати причиною ампутації, а призначення ефективних комбінацій антибіотиків, наприклад ципрофлоксацин + тинідазол, здатне врятувати кінцівку та запобігти розвитку ускладнень. Не слід забувати і про основні принципи профілактики СДС, до яких належать періодичні огляди в подіатра, контроль пульсації на периферії, вибір спеціального взуття, розвантаження стопи та навчання пацієнтів догляду за стопою.

Людський організм може мати секретну зброю проти SARS-CoV-2

Невідомий клас молекул, частина величезної системи, яка допомагає людському тілу відрізнити «своїх» від «чужих», було виявлено під час серії дослідів на здорових клітинах. Дослідження, опубліковане в *Science Immunology*, проводилося під керівництвом Оксфордського університету у Великій Британії, де вчені дослідили клас молекул, робота яких полягає в тому, аби перешкоджати імунній системі атакувати здорові клітини. Ці молекули належать до класу білків людського лейкоцитарного антигену, частини головного комплексу гістосумісності, які відомі під скороченим описом HLA.

У найважливішому сімействі HLA є кілька класів молекул, і кожен клас можна знайти в конкретних типах клітин. Наприклад, молекули HLA I класу містяться на поверхні майже всіх ядерних клітин; до класу II відносяться В-лімфоцити, дендритні клітини, макрофаги, моноцити та епітеліальні клітини тимуса. Саме антигени HLA за участю донорів і реципієнтів аналізують для трансплантації органів. Чим ближчий збіг, тим більші шанси на те, що пересадка пройде успішно. Ці білки запобігають аутоімунним нападам на здорові клітини.

Хоча минулі дослідження показали, що інфекція SARS-CoV-2 автоматично пригнічує/знижує регуляцію класичних білків HLA, щоб запобігти розпізнаванню імунною системою інфікованих клітин, залишається незрозумілим, чи справді SARS-CoV-2 впливає на всі класи HLA однаково. Наприклад, поведінка незрозумілої підгрупи молекул HLA класу I, визначених як HLA-E, не гальмується вірусом так, як в інших HLA, що свідчить про можливу приховану імунну відповідь проти вірусу. HLA-E експресується на природних клітинах-кілерах і на CD8+ Т-клітинах. Оксфордських дослідників зацікавила популяція, відома як HLA-E-обмежені CD8+ Т-клітини, потенційно здатна знищувати клітини, інфіковані SARS-CoV-2. Саме активність цих Т-клітин може пояснити, чому деякі люди швидко одужують від COVID-19.

У лабораторії виявили, що клони вищезгаданих клітин, отримані від пацієнтів із COVID-19, розпізнають інфіковані SARS-CoV-2 клітини та пригнічують реплікацію вірусу. Але в лабораторії також було підтверджено руйнування класичних молекул HLA SARS-CoV-2. Це активність, яка дозволяє коронавірусу подолати вразливі клітини, уникаючи імунної системи, – так звана імунна втеча. Але цього, як показало дослідження, не сталося в клітинних лініях HLA-E, особливо в первинних епітеліальних клітинах дихальних шляхів людини.

Джерело: <https://medicalxpress.com/news/2023-08-human-body-secret-weapon-sars-cov-2.html>

Вірус звичайної застуди пов'язаний із порушенням згортання крові

Тромбоцити є спеціалізованими клітинними фрагментами, які утворюють тромби при подряпинах і травматичних ушкодженнях. Вірусні інфекції, аутоімунні захворювання та інші стани можуть призвести до тромбоцитопенії. Спостереження, опубліковане в *New England Journal of Medicine*, проливає нове світло на аденовірус і його роль у спричиненні розладу 4 фактора згортання крові (PF4).

Шлях до відкриття розпочався, коли маленьку дитину, якій амбулаторно діагностували аденовірусну інфекцію, довелося госпіталізувати до лікарні з агресивним утворенням тромбу в мозку (так званий тромбоз вен головного синуса) і тяжкою тромбоцитопенією. Лікарі встановили, що пацієнт не піддавався впливу гепарину чи вакцинації від COVID-19 – можливих тригерів для порушення згортання крові. Як виявилось, антитіла пацієнта утворювалися проти PF4 і зв'язувалися з ним, що спричинило швидке зниження рівня тромбоцитів.

Іноді утворення анти-PF4 антитіл викликається впливом гепарину, що називається гепариніндукованою тромбоцитопенією, а іноді це відбувається без впливу гепарину як аутоімунний процес. За останні три роки було показано, що тромбоцитопенія може виникати після вакцинації проти COVID-19 у разі застосування вакцини із інактивованих фрагментів аденовірусного вектора. Цей стан називають імунною тромбоцитопенією (VITT), спричиненою вакциною.

Імуноглобуліни хворого нагадували такі, що утворювалися у людей після вакцинації від COVID. Вони діяли так само і зв'язувалися з PF4 у тій самій ділянці. Спостереження науковців показують, що небезпечний для життя анти-PF4 розлад із клінічними та серологічними ознаками, схожими на VITT, може також бути спровокований інфекцією аденовірусу людини. Чи може такий VITT-подібний розлад бути пов'язаний з іншими вірусними інфекціями, наразі невідомо. Незважаючи на це, розлад анти-PF4 слід включити в диференційну діагностику в пацієнтів із тромбоцитопенією та тромбозом, зокрема тромбозом венозних синусів. Стратегії лікування змодельовані відповідно до стратегій, які використовуються для VITT (тобто антикоагулянт, високі дози імуноглобуліну, плазмаобмін і мінімізація трансфузій тромбоцитів і фібриногену).

Джерело: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2307721>

таблетки кишковорозчинні

ЗОЛОПЕНТ®

20 мг, 40 мг
пантопразол

Інгібітор протонної помпи вищої проби*



Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

Р.П. МОЗ України № UA/9814/01/01, № UA/9814/01/02.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

* Вираз «Інгібітор протонної помпи найвищої проби!» є алгоричним, ідеться про відповідність стандартам належної виробничої практики.

Склад. Діюча речовина: pantoprazole; 1 таблетка містить пантопразолу натрію сесквігідрат еквівалентно пантопразолу 20 мг, 40 мг. **Фармакотерапевтична група.** Препарати для лікування кислото залежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С02. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні. **Показання.** Показання 40 мг. Дорослі та діти віком від 12 років. Рефлюкс-езофагіт. Дорослі. Ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованими виразками шлунка та дванадцятипалої кишки у комбінації з відповідними антибіотиками. Виразка дванадцятипалої кишки. Виразка шлунка. Синдром Золлінгера–Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. Показання 20 мг. Дорослі та діти віком від 12 років. Симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Тривале лікування та профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту. Дорослі. Профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи ризику, які повинні застосовувати НПЗЗ протягом тривалого часу. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, похідних бензімідазолу та до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Золопент®, таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні, слід приймати за 1 годину до їди цілими, не розжовувати та не подрібнювати, запивати водою. **Лікування рефлюкс-езофагіту.** Рекомендована доза для дітей віком від 12 років та дорослих становить 1 таблетку Золопент® 40 мг 1 раз на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки Золопент® 40 мг на добу), особливо за відсутності ефекту від застосування інших препаратів для лікування рефлюкс-езофагіту. Для лікування рефлюкс-езофагіту, як правило, потрібно 4 тижні. Якщо цього недостатньо, вилікування можна очікувати протягом наступних 4 тижнів. **Лікування виразки шлунка.** 1 таблетка Золопент® 40 мг на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки Золопент® на добу), особливо за відсутності ефекту від застосування інших препаратів. Для лікування виразки шлунка, як правило, потрібно 4 тижні. Якщо цього недостатньо, вилікування можна очікувати протягом наступних 4 тижнів. **Лікування виразки дванадцятипалої кишки.** 1 таблетка Золопент® 40 мг на добу. В окремих випадках дозу можна подвоїти (2 таблетки Золопент® на добу), особливо за відсутності ефекту від застосування інших препаратів. Для лікування виразки дванадцятипалої кишки, як правило, потрібно 2 тижні. Якщо цього недостатньо, вилікування можна очікувати протягом наступних 2 тижнів. **Діти.** Золопент® не рекомендується застосовувати дітям віком до 12 років, оскільки дані щодо безпеки і ефективності пантопразолу для цієї вікової категорії є обмеженими. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, розлади смаку. З боку органів зору: порушення зору/затмарення. Загальні розлади: астенія, втома, нездужання, підвищення температури тіла, периферичні набряки. З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості (включаючи анафілактичні реакції, анафілактичний шок). Категорія відпуску. За рецептом.

М.Б. Щербиніна, д.м.н., професор, м. Дніпро

Шлункове кислотоутворення при хронічному панкреатиті: від теорії до практики

У сучасному розумінні хронічний панкреатит (ХП) – це захворювання підшлункової залози (ПЗ), за якого рецидивувальне запалення спричиняє заміщення її паренхіми фіброзною сполучною тканиною. Ця фіброзна перебудова є причиною прогресувальної екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ, а також інших ускладнень [1]. У 2015 році таке визначення було закріплено S3-консенсусними настановами, які були досліджені та складені 74 представниками з 11 наукових товариств, об'єднаних вивченням ПЗ. Цим визначенням ХП ми послуговуємося сьогодні.

У структурі захворюваності органів травлення панкреатити становлять загалом від 5,1 до 9% серед усіх патологій. Сучасні огляди свідчать про зростання захворюваності та поширеності ХП. Так, частота захворювання в європейських країнах коливається від 5 до 10 випадків на 100 тис. населення. За медіани виживаності 20 років розрахункова поширеність захворювання складає 120 випадків на 100 тис. населення [2].

В дослідженні, проведеному клінікою Мейо, було виявлено збільшення захворюваності з 2,94 на 100 тис. населення в 1977-1986 роках до 4,35 на 100 тис. – у 1997-2006 роках [3].

Ретроспективне дослідження, проведене з 1996 до 2003 року в Китаї, показало, що поширеність ХП зросла із 3,08 до 13,52 на 100 тис. населення [4]. Вважається, що ця тенденція пов'язана зі збільшенням споживання алкоголю (зазвичай низької якості), зниженням якості харчування та рівня життя.

ХП розвивається в пацієнтів середнього віку; в розвинених країнах спостерігалось зниження віку моменту встановлення діагнозу із 50 до 39 років, серед хворих на 30% збільшилася частка жінок.

Смертність при ХП становить майже 50% протягом 20-25 років після встановлення діагнозу [5] через інфекційні ускладнення, нутритивну недостатність, ускладнення рецидивів панкреатиту. Крім того, вважається, що саме ХП детермінує розвиток раку ПЗ і збільшує ризик його появи щонайменше в 13,3 раза [6]. У пацієнтів із ХП і цукровим діабетом ризик розвитку раку ПЗ підвищений у 33 рази [7].

Діагноз ХП встановлюється за допомогою методів візуалізації високої точності, які дозволяють виявити такі ознаки: підвищена щільність паренхіми, атрофія залози, кальцифікація, псевдокісти та нерівномірний просвіт головної протоки ПЗ, а також її бічних гілок.

Діагноз ХП ґрунтується на результатах методів візуалізації, які проводяться пацієнтам із клінічними симптомами, що свідчать про захворювання ПЗ. Діагностичні критерії розглянуто в низці профільних робіт [1].

До ускладнень ХП належать стриктури протоки ПЗ та/або жовчних проток, псевдокісти, панкреолітіаз, стеноз дванадцятипалої кишки (ДПК), мальабсорбція, судинні ускладнення та рецидивувальний або постійний біль.

Сфокусуємо увагу на ключових моментах перебігу ХП. Термінальна стадія запального процесу може бути зумовлена різними причинами. В більшості пацієнтів відбувається прогресування захворювання з гострої стадії в рецидивувальну чи хронічну.

Що стосується терапевтичних підходів, то в їхньому підґрунті – спрямованість на відомі фактори етіології, патогенезу захворювання, його клінічні прояви та результати лабораторно-інструментальних досліджень.

Чому ХП можна віднести до кислотозалежних захворювань?

Під час розгляду патогенезу панкреатиту завжди постають питання шлункової секреції. Давно відомо, що секреція шлунка та ПЗ мають тісні взаємозв'язки через загальні механізми стимуляції. Регуляція екзокринної секреції органів травної системи здійснюється нервовими та гуморальними механізмами. Блукаючий нерв посилює секрецію шлунка та ПЗ, симпатичні нерви зменшують їх. Гастроінтестинальні гормони, як-от секретин і холецистокінин (ХК), посилюють секрецію ПЗ. Секретин відповідає за секрецію переважно рідкої частини панкреатичного соку, збагаченого бікарбонатами, а ХК стимулює виділення панкреатичного соку, здебільшого збагаченого ферментами.

В патогенезі ХП важливу роль відіграє фермент трипсин, пов'язаний з екзокринною функцією ПЗ; він є украй

агресивним. Передчасна активація власних ферментів у протоках і тканині залози зумовлює її ушкодження. Часто цей процес називають самоперетравленням ПЗ: нормальна тканина органа гине, відбувається її заміщення сполучною / фіброзною тканиною, отже, спостерігається зниження її функції, виділяється менше соку, тому виникають клінічні прояви ферментативної недостатності, а згодом (через 5-7 років) екзокринна недостатність проявляється як цукровий діабет.

У значній кількості наукових досліджень за ХП відзначено ацидифікацію ДПК, при цьому однією із провідних причин ацидифікації вважають екзокринну панкреатичну недостатність. У разі закислення ДПК секреція ПЗ посилюється. Це відбувається внаслідок активації S-клітин слизової оболонки ДПК, тому закономірно, що спостерігається викид секретину до крові в звичайних (або підвищених) концентраціях.

Відомо, що слизова оболонка ДПК при ХП з екзокринною недостатністю характеризується збереженою кількістю S-клітин, тому синтез і секреція секретину також збережені. Величина рН 5 у просвіті ДПК є граничною, за якої виділення секретину до крові ентероцитами мінімальне. За значень рН нижче цієї величини секретин-релізінг-пептид (можливо, і фосфоліпаза А2) стимулює секрецію секретину до крові [8].

Встановлено, що тривала ацидифікація зумовлює пролонгування секреції секретину.

! Рівень рН у ДПК є найважливішим регулятором експресії S-клітинами секретину та екзокринної панкреатичної секреції.

Фіброз та атрофія ПЗ зі зменшенням обсягу функціонуальної паренхіми органа, що прогресують від атаки до атаки панкреатиту, зазвичай поволі спричиняють зменшення секреції бікарбонатів і суттєве зниження обсягу панкреатичного секрету в постпрандіальному періоді. Відбувається згущення секрету, утворюються білкові «пробки» та спостерігається посилення внутрішньопанкреатичної гіпертензії. Водночас зменшення секреції бікарбонатів ПЗ удвічі спричиняє зниження рівня рН у ДПК до ≤ 3 в постпрандіальному періоді (в осіб щонайменше з нормальною шлунковою секрецією). Спостерігається незворотне інгибування активності трипсину – основного природного антагоніста релізінг-пептидів. У такий спосіб ацидифікація ДПК зумовлює вторинний дефіцит ендогенних панкреатичних ферментів, посилення панкреатичної секреції, появу симптомів екзокринної панкреатичної недостатності та збільшення ризику атаки ХП. За низьких значень рН у ДПК руйнуються також і ті ферменти, що надходять екзогенно у вигляді препаратів панкреатину.

! При ХП із зовнішньосекреторною недостатністю спостерігається зниження продукції бікарбонатів і ферментів панкреатичного соку, посилюється ацидифікація ДПК (рН < 5). Це сприяє гіперсекреції секретину, ХК, а також зумовлює посилення продукції панкреатичного соку через підвищене навантаження на ацидуси ПЗ, що проковує атаки панкреатиту в умовах загущеності секрету, блокування дрібних проток білковими пробками. В такий спосіб закривається хибне коло патогенезу ХП.

Серед чинників ризику прогресії ХП визначають низку факторів. Найпоширенішим є зловживання алкоголем. Ризик зростає експоненційно (пропорційно швидкості збільшення самого ризику – що вище значення має ризик, то швидше він зростає), при цьому конкретний вид споживаного алкоголю не має значення [9].

Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що куріння, біліарна гіпертензія, протокова обструкція ПЗ, гіперліпідемія



М.Б. Щербиніна

(особливо тригліцеридемія), гіперкальціємія також чинять суттєвий вплив.

Найістотнішими генетичними факторами ризику є варіанти мутацій генів катіонного трипсिनогена (PRSS1), інгібітора Казала 1 типу серинових протеаз (SPINK1) і карбоксипептидази А1 (CPA1). Іншими генами, з якими може бути пов'язана генетична схильність, вважають трансмембранний регулятор кістозного фіброзу (CFTR), хімотрипсिनоген С (CTRC) і карбоксилефірну ліпазу (CEL) [10]. Крім того, розвиток ХП можуть спричинити аутоімунні процеси.

З імовірних факторів звертають увагу на інфікування хелікобактером, що сприяє гіперсекреції шлункового соку, наявність цукрового діабету, ожиріння, експресії цитокінів запалення (насамперед TNF), що спричиняють розвиток гострого та підтримання хронічного процесу.

В рамках ХП завжди розглядається стан сусідніх органів, які вносять свої особливості до клінічної картини внаслідок перизапалення та стискування з боку ПЗ. Насамперед це шлунок і ДПК, які під час загострення ХП мають певні зміни слизової оболонки з явищами гіперацидності. Нерідко ХП супроводжується ерозивним гастритом і дуоденітом. Усім відомий симптом манної крупи, що описується ендоскопістами. Це лімфоангіоектазія у слизовій оболонці шлунка, які з'являються при ХП.

! Асоціація ХП із виразковою хворобою ДПК сягає 16,5%, з дуоденітами (зокрема, ерозивними – 70-100%), з повними ерозіями слизової оболонки шлунка – 65-68%, тому з метою діагностики цих станів потрібно своєчасно робити ендоскопічне дослідження верхніх відділів травної системи.

Найважливішим аспектом успішного консервативного лікування панкреатитів є зниження секреторної напруги в ПЗ зі зменшенням обсягу панкреатичного секрету та концентрації у ньому ферментів. Такий підхід заснований на постулаті, що провідна роль у патогенезі гострої фази захворювання (гострого панкреатиту, атаки хронічного), формування клінічних симптомів та ускладнень захворювання належить дії панкреатичних ферментів, що ушкоджують паренхіму ПЗ. Саме тому максимальне зниження зовнішньосекреторної функції органа зі створенням функційного спокою, зменшенням протокового та тканинного тиску зазвичай корелює з редукцією набряково-інтерстиціальних змін у паренхімі ПЗ і усуненням/зменшенням больових відчуттів.

Підхід щодо лікування гострого ХП і його атак уже давно реалізується на практиці. Так, класичним методом у лікуванні гострих форм панкреатитів є голодування від 2 до 5 діб, що, безумовно, знижує добовий обсяг секреції ПЗ через відсутність стимульованої секреції. Останніми роками застосовується методика нутриційної підтримки з використанням раннього ентерального зондового (тонкокишкового) та/або парентерального харчування. Це також не зумовлює секреторної напруги ПЗ (як це відзначається за звичайного (навіть дієтичного) харчування). Іншим класичним підходом, що широко використовувався в минулому столітті в хірургічних клініках у пацієнтів із набряково-інтерстиціальними змінами ПЗ, була методика пролонгованої назогастральної інтубації з евакуацією шлункового соку. З позицій патофізіології переривається один з опосередкованих механізмів стимуляції панкреатичної секреції за рахунок зменшення кислотоутворення в шлунку, отже, мінімізації ацидифікації ДПК.

! Захування ХП до групи кислотозалежних захворювань зумовлено тим, що його ефективне лікування можливе лише при досить тривалому зниженні кислотності шлункового соку.

Сьогодні антисекреторними препаратами першої лінії, зокрема, які ефективно впливають на рівень кислотопродукції шлунка, визнано інгібітори протонної помпи (ІПП). Їхній механізм дії пов'язаний з незворотним блокуванням роботи ферменту H⁺/K⁺-АТФази, що називається протонною помпою, від

Продовження на стор. 44.

Шлункове кислотоутворення при хронічному панкреатиті: від теорії до практики

Продовження. Початок на стор. 43.

якого залежить останній етап продукції соляної кислоти. ІПП забезпечує оптимальний рівень зниження шлункової секреції з тривалим збереженням досягнутого ефекту [11].

Згідно зі статистикою, $\approx 15\%$ населення в різних країнах використовують ІПП; $\approx 1/4$ пацієнтів отримує ІПП не менше 1 року. Доступність ІПП, можливість тривалого застосування за низького рівня побічних ефектів сприяли введенню цих препаратів до схем комплексного лікування ХП.

Серед молекул ІПП, зареєстрованих в Україні, накопичено клінічний досвід; особливості фармакокінетики дозволяють виокремити молекулу пантопразолу.

Серед інших ІПП пантопрозол має низку переваг за фармакокінетичними параметрами, зокрема характеризується високою біодоступністю. Важливою особливістю та перевагою пантопразолу є тривалість інгібування протонної помпи. Після припинення його прийому шлункова секреція відновлюється лише через 46 год. Що вираженішим і тривалішим є ефект ІПП, то більше підвищується рН у шлунку та ДПК. Це перериває один із провідних механізмів гіперстимуляції ПЗ. Клінічно такий вплив позитивно відбивається у вираженішому зниженні інтенсивності та усуненні більшого абдомінального синдрому. Одночасно зменшуються явища гастродуоденіту через вираженіше та стабільно стійке підвищення гастродуоденального рН, а також своєчасну активацію поліферментних препаратів безпосередньо в ДПК, що впливають за механізмом негативного зв'язку на панкреатичну секрецію.

Підвищення інтрадуоденального рН на тлі прийому ІПП усуває інактивацію панкреатичних ферментів, запобігає осадженню жовчних кислот і покращує пептизацію ліпідів.

На сьогодні ІПП добре зарекомендували себе в комплексній терапії зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. За даними Е.Р. DiMagno, в разі неефективності замісної ферментної терапії щодо стеатореї (прийм до 90000 ОД ліпази на прийом їжі) введення ІПП до комплексної терапії збільшувало всмоктування жирів на 40% [12].

Для кожної з молекул ІПП характерний свій діапазон рН активації з проліків. Відомо, що рН у секреторних каналцях парієтальних клітин становить 0,8-1,0, тому оптимальним є використання ІПП із рН-спектром активації проліків, обмеженим цим діапазоном. За зменшенням показника рН активації ІПП розподіляються так: рабепразол > омепразол = езомепразол = лансопразол > пантопрозол. Зниження швидкості активації пантопразолу вдвічі відзначається за рН 3,0; омепразолу, езомепразолу та лансопразолу – при рН 4,0; рабепразолу – в разі рН 4,9. Отже, при рН 1,0-2,0 всі ІПП діють однаково швидко. Однак за внутрішньоклітинного рН 3,0 швидкість активації пантопразолу знижується, при рН 4,0 ця сполука практично не переходить в активну форму. Для омепразолу, езомепразолу та лансопразолу аналогічні стани спостерігаються за рН 4,0 і 5,0 відповідно. Рабепразол утворює активну форму в діапазоні рН від 1,0 до 4,0; її створення знижується наполовину лише в разі рН 4,9-5,0. **Отже, найменш рН-селективним ІПП є рабепразол, а найбільш рН-селективним – пантопрозол [13].**

За результатами досліджень, рН-селективність багато в чому визначає безпеку ІПП. Вважають, що це є причиною деяких несприятливих проявів на тлі тривалого застосування ІПП. Відомо, що, крім парієтальних клітин, мішенями для неселективних ІПП можуть стати безліч інших клітин, де працюють протонні помпи. До таких клітин належать епітеліальний покрив кишечника, жовчних ходів, гематоенцефалічного бар'єра, ниркових каналців, рогівки, ендотелії судин гладких м'язів, імунокомпетентні клітини, остеокласти, а також клітинні органели з кислим середовищем – лізосоми, нейроендокринні гранули, ендосоми, в яких рН дорівнює 4,5-5,0. Саме тому неселективні ІПП можуть спричинювати небажані побічні ефекти у вигляді гальмування багатьох важливих клітинних функцій. Наприклад, рабепразол під час реалізації у лізосомах клітин неспецифічної імунної системи, що складають першу лінію захисту проти бактеріальних і вірусних інфекцій, зумовлює підвищення частоти інфекційних та запальних побічних ефектів (риніти, фарингіти, ГРВІ) до 2-5%. З позиції можливого впливу на функцію нейтрофілів обговорюється розвиток спонтанного бактеріального перитоніту в пацієнтів із цирозом печінки [14].

Неселективні ІПП, що подолали гематоенцефалічний бар'єр, можуть блокувати вакуолярний тип H^+ -АТФази мікрогіаліальних лізосом. Це спричиняє підвищення рН, зменшення деградації амліоїдних субстанцій, формування прозапальних цитокинів із нейродегенеративними властивостями. Такі процеси можуть погіршувати мозкові функції, особливо в осіб похилого віку

[15]. Висока селективність внутрішньоклітинної рН-активації пантопразолу в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка передбачає найменшу ймовірність системної дії на організм, особливо за тривалого застосування.

На відміну від інших молекул пантопрозол істотно не взаємодіє із системою цитохрому P450, тому позбавлений багатьох міжлікових взаємодій.

Ми нулоріч опубліковано змістовний аналіз наших американських колег – «Спільне призначення подвійної антитромбоцитарної терапії та ІПП: поточні рекомендації» [16].

У 2009 році отримано попередження від Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) про те, що омепразол та езомепразол можуть обмежувати антитромбоцитарну активність клопідогрелю. Було показано збільшення ризику повторного інфаркту міокарда на 40% протягом 90 днів після виписки пацієнтів із лікарні. Вважають, що це явище виникає через конкуренцію між ІПП I покоління та клопідогрелем за один і той самий фермент CYP2C19, завдяки якому ці сполуки зазнають метаболізму в печінці з переходом в активну форму.

В цьому самому огляді зазначено, що пантопрозол є безпечним ІПП для застосування в таких випадках.

Пантопрозол не пригнічує CYP, тому не асоціюється з повторними госпіталізаціями щодо інфаркту міокарда.

Після першої фази детоксикації за участю інших сімейств цитохромів він вступає у другу фазу цитозольного сульфатування з утворенням сульфату. Отже, пантопрозол має найменший потенціал взаємодії з іншими лікарськими препаратами. Це є його важливою перевагою і робить незамінним помічником у лікуванні поліморбідних пацієнтів.

Пантопрозол не спричиняє взаємодій між ліками за одночасного призначення з іншими препаратами, які метаболізуються за допомогою CYP2C19 і CYP3A4 (фенітоїн, варфарин, діазепам, β -блокатори, теofilін, фенацетин, парацетамол, кларитромицин тощо). За потреби одночасного застосування ІПП і цих лікарських засобів пантопрозол є препаратом першого вибору.

ІПП показані особам, котрі застосовують нестероїдні протизапальні препарати та які мають високий ризик кровотечі із верхніх відділів травної системи. Це пацієнти, що приймають високі дози цих засобів (віком >65 років), котрі мають виразкову хворобу в анамнезі та/або одночасно застосовують антиагреганти, антикоагулянти чи кортикостероїди.

Що стосується безпеки застосування ІПП, то варто звернутися до відповідних практичних порад, опублікованих

нашими американськими колегами [17, 18]. Це відповіді на запитання, що турбують нас усіх.

Отже, якщо немає додаткових показань, особи, котрі тривалий час застосовують ІПП, не повинні регулярно:

- використовувати пробіотики для запобігання інфекції;
- підвищувати споживання кальцію, вітаміну B_{12} або магнію понад рекомендовану добову норму;
- перевіряти чи контролювати мінеральну щільність кісток, креатинін сироватки, магній або вітамін B_{12} .

Дуже важливо, що фармакокінетика пантопразолу істотно не відрізняється в молодих та літніх людей – основного контингенту пацієнтів, яким призначають численні препарати щодо супутньої патології. Крім того, навіть середньотяжка дисфункція печінки не впливає на фармакокінетику пантопразолу. Це забезпечує стабільність його фармакологічного ефекту.

На фармацевтичному ринку України свою нішу впевнено займає препарат Золопент® – пантопрозол від вітчизняного виробника (ТОВ «Кусум Фарм») – одного з лідерів української фармацевтичної промисловості. Препарат Золопент® виготовляється на сучасному обладнанні з використанням інноваційних технологій у контрольованих умовах, повністю відповідає усім вимогам до генеричних препаратів: фармацевтичний еквівалент оригіналу відповідає стандарту GMP.

Золопент® має таблетовану форму випуску в двох дозуваннях – 20 та 40 мг, що зручно для підбору оптимальної дози, її титрування в терапії кислотозалежних захворювань у дітей та дорослих, а також призначення у відповідних схемах антихелікобактерної терапії.

Таблетки Золопент® мають нейтральний смак, невеликий розмір і не зумовлюють труднощів під час прийому. Пацієнти, котрі потребують тривалого прийому ІПП, особливо цінять цей препарат. Позитивним моментом, який вигідно відрізняє його від інших препаратів пантопразолу, є оптимальне співвідношення ціни та якості, що робить його доступним для пацієнтів [20].

Золопент® – високоефективний антисекреторний препарат, що добре переноситься при лікуванні. Ефективність медикаментозної терапії з використанням Золопенту дозволяє підвищити прихильність пацієнтів до лікування, забезпечити позитивний результат терапії захворювань, профілактику рецидивів і ускладнень [19].

Отже, за потреби використання ІПП у разі ХП рекомендовано надавати перевагу пантопразолу. Високу ефективність, хорошу переносимість та високий профіль безпеки цієї молекули ІПП підтверджено результатами терапії пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями.

Лікуйте пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями ефективно! Ваша компетентність у виборі надійного ІПП забезпечить відновлення та збереження здоров'я пацієнтів!

Література

1. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis / A. Hofmeister, J. Mayerle, C. Beglinger et al. // Z. Gastroenterol. – 2015 – Vol. 53. – P. 1447-1495.
2. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences / P. Levy, E. Dominguez-Munoz, C. Imrie et al. // United European Gastroenterol. J. – 2014 – Vol. 2. – P. 345-354.
3. Yadav D., Timmons L., Benson J.T., Dierkhising R.A., Chari S.T. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. Am J Gastroenterol., 2011; 106: 2192-2199. doi: 10.1038/ajg.2011.328.
4. Wang L.W., Li Z.S., Li S.D., Jin Z.D., Zou D.W., Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. Pancreas., 2009; 38: 248-254. doi: 10.1097/MPA.0b013e31818f6ac1.
5. Lankisch P.G., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. Digestion., 1993; 54: 148-155.
6. Raimondi S., Lowenfels A.B., Morselli-Labate A.M., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. Best Pract Res Clin Gastroenterol., 2010; 24: 349-358. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.
7. Andersen D.K., Adren-Sandberg Å., Duell E.J., Goggins M., Korc M., Petersen G.M., Smith J.P., Whitcomb D.C. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. Pancreas., 2013; 42: 1227-1237. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a9ad9d.
8. Hauge T., Persson J., Sjolund K. Neuropeptides in the duodenal mucosa of chronic alcoholic heavy drinkers // Alcohol Alcohol. – 2001 – Vol. 36. – P. 213-218.
9. Research Committee on Intractable Pancreatic Disease. Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan / Y. Lin, A. Tamakoshi, T. Hayakawa, Y. Ohno // Am. J. Gastroenterol. – 2001 – Vol. 96. – P. 2622-2627.
10. A recombinant allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis / K. Fjeld, F. U. Weiss, D. Lasher et al. // Nat. Genet. – 2015 – Vol. 47. – P. 518-522.
11. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. Drugs. 2003; 63 (1): 101-133.
12. DiMagno E.P. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2001 – Vol. 15, № 3. – P. 477-486.
13. Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. Curr Gastroenterol Rep., 2008. 10: 528-534.
14. Miura K.I., Tanaka A., Yamamoto T. et al. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. Intern Med., 2014. 53 (10): 1037-1042.
15. Akter S., Hassan Md. R., Shahriar M. et al. Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software. Alzheimer's Research & Therapy, 2015. 7: 79-86.
16. Saven H., Zhong L., McFarlane I.M. Co-prescription of Dual-Antiplatelet Therapy and Proton Pump Inhibitors: Current Guidelines. Cureus., 2022 Feb 3; 14 (2): e21885.
17. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol., 2022; 117: 27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.
18. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol., 2022; May; 20 (5): 984-994.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.025.
19. Щербиніна М.Б. Длительная кислотосупрессия желудка ингибиторами протонной помпы: возможные риски, выбор оптимального препарата. Сучасна гастроентерологія, 2017, № 1 (93): 59-68.

Вірусні пневмонії: питання діагностики та лікування

Актуальність проблеми обумовлена зростанням показників захворюваності на вірусні пневмонії протягом останнього десятиліття; це свідчить не лише про підвищення якості діагностики, а й збільшення кількості пацієнтів з ослабленим імунітетом, еволюцію та адаптацію збудників, що зумовило глобальне зростання вірусних інфекцій у патології людини.



О.А. Голубовська

Загалом (залежно від вірулентності мікроорганізму, віку та супутніх захворювань пацієнта) тяжкість перебігу вірусних пневмоній варіює від легкого самообмежувального захворювання до стану, що загрожує життю. Так, із початку 2000-х років спостерігалися 3 надзвичайні події щодо інфекційних хвороб, які мають міжнародне значення, – спалах SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), що тривав протягом 2002-2003 рр., та 2 пандемії – грипу А/Н1N1/09/Каліфорнія і COVID-19. Крім того, із 2012 р. реєструються випадки захворювання на MERS (Middle East Respiratory Syndrome). Усі ці хвороби об'єднують висока летальність (до 35%), вірусне походження та неспецифічність первинних проявів, що ускладнює своєчасну діагностику і лікування, тяжкі ускладнення – насамперед гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), який може спричинитися вже в перші дні хвороби, особливо за грипу. Із 2005 р. SARS регулюється Міжнародними медико-санітарними правилами. Глобальна передача SARS була припинена в червні 2003 р. після того, як Всесвітня організація охорони здоров'я запровадила традиційні заходи громадської охорони здоров'я, включаючи пошук та ізоляцію хворих, карантин і використання посиленого інфекційного контролю. Із 2004 р. не було зареєстровано випадків цього захворювання.

Частота вірусних пневмоній знижується в здорових людей молодого та середнього віку, але потім значно зростає серед осіб літнього віку. Дослідження поза-лікарняних пневмоній незмінно демонструють домінування в їхній етіології різних вірусів, які посідають друге місце (після *Streptococcus pneumoniae*), коливаючись від 13 до 50% серед діагностованих випадків [2-7].

Етіологія

В етіології вірусної пневмонії беруть участь як ДНК, так і РНК-віруси:

- ✓ аденовіруси (Adenoviridae);
- ✓ коронавіруси (Coronaviridae) – SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2;
- ✓ хантавіруси (Hantaviridae);
- ✓ віруси грипу (Orthomyxoviridae);
- ✓ паповавіруси (Papovaviridae) – віруси JC і BK;
- ✓ параміксовіруси (Paramyxoviridae) – вірус парагрипу (PIV), респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), метаневмовірус людини (hMPV), вірус кору;
- ✓ пікорнавіруси (Picornaviridae) – ентеровіруси, вірус Коксаки, еховірус, ентеровірус 71, риновірус;
- ✓ реовіруси (Reoviridae) – ротавірус;
- ✓ ретровіруси (Retroviridae) – вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), лімфотропний вірус людини 1 типу (HTLV-1).

Більшість представників сімейства герпесвірусів (Herpesviridae) також можуть спричинити ураження легень у людей з ослабленим клітинним імунітетом:

- ✓ вірус герпесу людини-1 (HHV-1) і вірус герпесу людини-2 (HHV-2);
- ✓ вірус вітряної віспи (VZV);
- ✓ вірус Епштейна – Барр (EBV);

- ✓ цитомегаловірус (CMV);
- ✓ герпесвірус 6, 7 та 8 типів.

Найпоширенішими етіологічними чинниками вірусних пневмоній у дітей та дорослих є вірус грипу, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовіруси, вірус парагрипу. Віруси грипу типів А і В спричиняють більше половини всіх випадків позалікарняної вірусної пневмонії, особливо під час спалахів захворювання. Найближчими роками прогнозують збільшення випадків пневмоній, спричинених іншими вірусами (риновірусами, коронавірусами, метаневмовірусами тощо), за рахунок удосконалення діагностичних тестів і підвищення їхньої доступності.

Віруси грипу – найпоширеніша причина пневмоній вірусної етіології. Серед них особливо небезпечними є усі штами пташиного грипу А (H5N1, H7N9, H9N2, H3N8) і вірус групи H1N1. Особливості перебігу таких пневмоній – швидкий початок і розвиток ГРДС на 1-му тижні захворювання, чим і зумовлена досить висока летальність (у пташиного грипу – до 70%). Це пов'язано з подвійною специфічністю вірусу грипу А H1N1 як до сіалових кислот ротоглотки, так і до сіалових кислот нижніх дихальних шляхів. Незвичайність перебігу такої первинної грипозної пневмонії (ознаки вираженої інтоксикації та дихальної недостатності в поєднанні з вельми помірно вираженим катаральним синдромом і мізерністю фізикальних даних) дезорієнтують лікаря й можуть бути причиною діагностичних помилок уже на догоспітальному етапі. Такі помилки і зумовили надзвичайно високу летальність від вірусу грипу А H1N1 у сезоні 2009-2010 рр. (із підтверджених випадків – до 10%). Одними з найважливіших особливостей первинних грипозних уражень легень є виражена невідповідність між клінічними, рентгенологічними даними та насичення крові киснем (сатурація): при незначних фізикальних даних у вигляді послаблення дихання і непостійних хрипів на рентгенограмах визначаються ознаки тотальної або субтотальної пневмонії. У лікуванні таких пневмоній найважливішу роль відіграє раннє установлення діагнозу зі своєчасним призначенням інгібіторів вірусної нейрамінідази.

До **вірусу парагрипу** найсприйнятливішими є діти; він посідає друге місце (після RSV) як причина захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей, а також пневмонії та бронхіоліти у немовлят віком <6 міс. Передача відбувається через прямий контакт від людини до людини або крапельним шляхом. За антигенними характеристиками вірус парагрипу розподіляється на чотири типи, при цьому 3 тип є ендемічним цілий рік, а типи 1 і 2 сягають піку в осінній сезон. Пневмонія та бронхіоліт здебільшого спричинені 3 типом вірусу. Імунітет є короточасним, рецидивні інфекції верхніх або нижніх дихальних шляхів виникають протягом усього життя. Парагрипозна інфекція в хворих з ослабленим імунітетом може спричинити фатальну пневмонію; в одному дослідженні було показано, що 44% пацієнтів із трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин мали прогресувальну пневмонію, спричинену вірусом парагрипу, з яких 37% померли.

Респіраторно-синцитіальний вірус – найчастіша причина інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей молодшого віку та друга за поширеністю причина вірусної пневмонії у дорослих. У 2022 р. збільшення

випадків RSV-інфекції (порівняно з періодом до пандемії) спостерігалося в США, країнах Панамериканської організації охорони здоров'я, Канаді, Данії, Франції, Німеччині тощо. Пов'язують це з пом'якшенням обмежувальних заходів, запроваджених у період останньої пандемії, що зумовило ослаблення імунітету проти респіраторних вірусів. Більшість випадків реєструвалася в дітей віком <4 років. У США на 45-му тижні госпіталізація до відділення інтенсивної терапії щодо бронхіоліту дітей віком <2 років становила половину всіх випадків госпіталізації. Крім того, в цей період також спостерігалися випадки одночасного зараження вірусом грипу, SARS-CoV-2 та RSV, що отримало назву «тридемія». Особливостями перебігу RSV-інфекції у немовлят є те, що єдиними симптомами хвороби у них можуть бути дратівливість, зниження апетиту, апное, при цьому гарячка може бути відсутня.

Аденовіруси спричиняють широкий спектр клінічних симптомів залежно від серотипу збудника – від безсимптомних захворювань, кон'юнктивіту до пневмонії, шлунково-кишкових та неврологічних симптомів, геморагічного циститу, різних висипів. Хоча існують 52 серотипи, класифіковані на 7 підгруп або видів (А-Г), легеневі захворювання переважно спричиняються серотипами 1-5, 7, 14 і 21. Віруси типу 7 можуть зумовлювати бронхіоліт і пневмонію в немовлят. Віруси 4 і 7 типів зазвичай спричиняють спалахи респіраторних захворювань у призовників; пневмонія рідше зустрічається в дорослих за межами військових таборів. Аденовірус типу 14 (Ad 14) спричиняє тяжку інфекцію в пацієнтів будь-якого віку, особливо в хворих із супутніми захворюваннями й ослабленим імунітетом. У 2005 р. повідомлялося про появу цього штаму серед цивільного та військового населення, а згодом спалахи сталися у військових навчальних центрах на всій території США. У 2007 р. Ad 14 зумовив великий та тривалий спалах фебрильної респіраторної інфекції серед військових стажерів у Техасі, а також (зовсім нещодавно) – в інтернатному закладі в штаті Вашингтон. Під час спалаху в Орегоні середній вік хворих становив 52 роки, 76% з них потребували госпіталізації, 47% – реанімації, а 18% померли. Більшість із цих пацієнтів були імунокомпетентними дорослими. Аденовіруси надзвичайно контагіозні. Дослідження новобранців показали рівень сероконверсії 34-97% протягом 6-тижневого періоду. Більшість дітей віком <10 років мають серологічні докази попередньої аденовірусної інфекції.

Деякі автори повідомляють, що на риновірус припадає до 30% випадків усіх вірусних пневмоній. Дослідження 211 французьких дітей з риновірусною інфекцією виявило бронхіоліт або бронхіт у 25,6% і пневмонію – в 6,2% хворих. Випробування, проведене в Нідерландах, довело, що риновіруси спричиняють 32% усіх інфекцій нижніх дихальних шляхів з ідентифікованим збудником у літніх людей (>60 років). Риновіруси в них виявлялися частіше, ніж коронавіруси (17%) або віруси грипу (7%).

Метаневмовірус людини (hMPV) є відносно нещодавно відкритим респіраторним патогеном, уперше описаним у Нідерландах у 2001 р. [21]; hMPV належить до сімейства Paramyxoviridae (як RSV і PIV). Цей вірус – убіквітарний мікроорганізм; більшість

дітей віком <5 років контактують з ним. Повторне зараження відбувається протягом усього життя, в т. ч. і в дорослих. Він також може спричинити інфекції нижніх дихальних шляхів. Тяжкість інфекції зростає зі старшим віком і супутніми захворюваннями чи імуносупресивними станами. Найпоширенішими діагнозами, пов'язаними з госпіталізацією дорослих із hMPV-інфекцією, є загострення хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ), бронхіту та пневмонії. У хворих з ослабленим імунітетом (наприклад, гематологічні злоякісні новоутворення) повідомлялося про тяжкі пневмонії із фатальними для хворого наслідками.

Давно відомо, що коронавіруси спричиняють інфекції верхніх дихальних шляхів, але до виникнення SARS не було описано їхніх тяжких форм. Наразі ідентифіковано 7 коронавірусів людини (HCoV): HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV (збудник SARS), MERS-CoV (збудник MERS) і SARS-CoV-2 (збудник COVID-19).

Вірус вітряної віспи (VZV) може спричинити небезпечні пневмонії у здорових дорослих людей (включаючи вагітних) і хворих з ослабленим імунітетом. У здорових дітей ця пневмонія зустрічається рідко (переважно в дітей з ослабленим імунітетом). Ускладнення включають вторинні бактеріальні інфекції, енцефаліт, гепатит, а за одночасного застосування аспірину – синдром Рея. VZV-пневмонія має тенденцію до тяжкого перебігу в курців.

Вірус кору також може зумовити тяжку інфекцію нижніх дихальних шляхів. Одна з особливостей останньої безпрецедентної епідемії кору в Україні 2015-2019 рр. – розвиток у дорослих тяжких пневмоній, що погано лікуються, а в низці випадків за клінічними особливостями нагадують первинні грипозні ураження легень із ГРДС. Розвиток таких пневмоній відбувався в будь-який період захворювання, в т. ч. на початку реконвалесценції, а також мав непередбачуваний перебіг (рис. 1, 2).

Цитомегаловірус (ЦМВ) в імунокомпетентних людей спричиняє мононуклеозоподібний синдром. Поширеність антитіл до ЦМВ у дорослих коливається від 40 до 100%. Реактивація латентної інфекції спостерігається в реципієнтів різних органів після трансплантації та в осіб, інфікованих ВІЛ. Тяжкість пневмонії пов'язана з інтенсивністю імуносупресії. У хворих після аlogenної трансплантації кісткового мозку поширеність ЦМВ-пневмонії становить 15%, летальність – 85%, що робить її найпоширенішою причиною смерті в цій популяції. Хоча ЦМВ спричиняє у пацієнтів зі СНІДом ураження органа зору, коліт, енцефаліт, полірадикуліт тощо, клінічно значуща пневмонія є дуже рідкісною формою хвороби для цієї групи, навіть якщо ЦМВ культивують з альвеолярної рідини та/або визначають гістологічно.

Вірус простого герпесу – рідкісна причина інфекцій нижніх дихальних шляхів; здебільшого спостерігається в пацієнтів із серйозним імунodefіцитом із рівнем летальності 80%. Пневмонія може розвинути як унаслідок первинної інфекції, так і її реактивації.

Хантавірусний легеневий синдром (HPS) спостерігається в Америці та спричиняється північноамериканськими варіантами хантавірусів, особливо вірусом Sin Nombre. Смертність при HPS становить 35%. В Україні захворювання не зустрічається.

До рідкісних причин вірусної пневмонії належать **вірус Епіштейна – Барр** і **ротавірус**. Пневмонія як ускладнення мононуклеозу зустрічається дуже рідко, але варто пам'ятати, що вірус може її спричинити і за відсутності клінічних ознак мононуклеозу. Ці ураження пов'язані з лімфоцитарною інтерстиціальною пневмонією або легеневою лімфоїдною гіперплазією. Ротавірусна пневмонія зустрічається рідко – було зареєстровано лише декілька випадків.

Вірусні пневмонії часто ускладнюються приєднанням бактеріальної флори, що робить діагностику за суто клінічними ознаками тяжкою або неможливою. Точна та рання етіологічна діагностика є дуже важливою, але навіть за допомогою доступних наразі тестів іноді мікроорганізм-збудник не вдається ідентифікувати у 50-80% симптомних пацієнтів. Нині розроблено

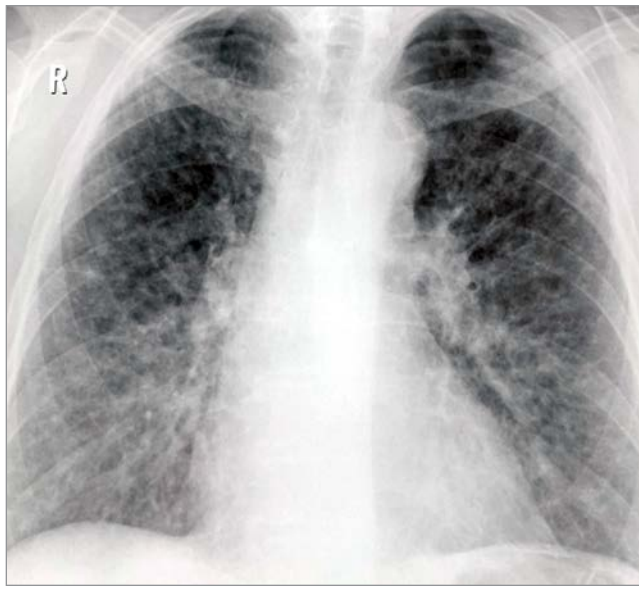


Рис. 1. Рентгенограма хворої А., 59 років. Кір, 15-й день хвороби, субтотальна двобічна пневмонія, ГРДС



Рис. 2. Макропрепарат легень хворої А., 59 років, котра померла від корової пневмонії на 17-й день від початку хвороби. Легені повнокровні, виражений набряк, діapedезні крововиливи

низку експрес-тестів для визначення етіології захворювання; їхнє використання в низці випадків пришвидшує своєчасну діагностику, що дозволяє своєчасно призначити етіотропну терапію.

Патофізіологія

Повного розуміння патофізіології та патогенезу вірусних захворювань на сьогодні немає. Після зараження більшість респіраторних вірусів мають тенденцію розмножуватися в епітелії верхніх дихальних шляхів і вторинно інфікувати легені різними шляхами. Тяжкі пневмонії можуть зумовити загальну консолідацію легень з різним ступенем крововиливів; у деяких пацієнтів з'являються кров'янисті плевральні випоти та дифузне альвеолярне ушкодження.

Механізм ураження легень залежить від задіяного вірусу. Деякі віруси є переважно цитопатичними, безпосередньо уражають пневмоцити чи бронхіальні клітини (грип); в інших випадках надмірне запалення в результаті імунної відповіді – основа патогенного процесу (COVID-19).

Імунну відповідь можна класифікувати відповідно до моделей продукування цитокінів. Цитокіни 1 типу сприяють клітинному імунітету, тоді як цитокіни 2 типу опосередковують алергічні реакції. Діти, інфіковані RSV, у яких розвивається гострий бронхіоліт, а не легкі симптоми інфекції верхніх дихальних шляхів, мають ослаблений імунітет 1 типу чи підвищений імунітет 2 типу. На додаток до гуморальних реакцій клітинний імунітет є важливим для одужання від деяких респіраторних вірусних інфекцій.

Респіраторні віруси ушкоджують дихальні шляхи, стимулюють вивільнення гуморальних факторів, включаючи гістамін, лейкотрієн С₄, вірусспецифічний IgE за RSV-інфекції та брадикінін, інтерлейкін-1, -6, -8 у разі риновірусної інфекції. RSV може також змінювати бактеріальну колонізацію, посилювати прилипання бактерій до респіраторного епітелію, знижувати мукоциліарний кліренс, змінювати фагоцитоз бактерій.

В основі ГРДС лежить первинне ураження мікроциркуляції у легенях, а не ураження дихальних шляхів (криза мікроциркуляції). Гостре ушкодження легень (паренхіматозного типу) та ГРДС є неспецифічними захворюваннями легень.

ГРДС, асоційований з COVID-19, розглядають як нетиповий за перебігом, відзначаючи його головну характеристику – дисоціацію між тяжкістю гіпоксемії та відносно хорошою механікою дихання [62, 63]. Із клінічного погляду виокремлено 2 фенотипи [64, 65]. Пацієнти із фенотипом L мають високу піддатливість легень, їхню меншу масу за даними комп'ютерної томографії та погану відповідь на режим позитивного тиску кінця видиху (ПТКВ). Пацієнти із фенотипом H – це хворі, перебіг захворювання яких погіршується або котрі отримували лікування, що не відповідало тяжкості перебігу, з ділянками скупчення запального екссудату в альвеолах за даними комп'ютерної томографії, низькою піддатливістю легень, їхньою більшою масою і хорошою відповіддю на режим ПТКВ. Така клінічна картина поєднується з ураженням ендотелію, порушенням легеневої вазорегуляції, стимуляцією порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення, що і лежить в основі виникнення гіпоксемії, а також підтримує імунотромбоз. Фактори, що зумовлюють атиповий перебіг ГРДС, отримали в літературі назву мікросудинного обструктивного тромбозного синдрому легеневої судин при COVID-19 (MicroCLOTS). Відповідно до запропонованого визначення, ГРДС є результатом гіперімунної реакції хазяїна на SARS-CoV-2, в основі якого лежить безпосередній вплив вірусу на клітини, вивільнення прозапальних цитокінів та опосередкований вплив через активацію системи комплементу, що спричиняє активну міграцію лейкоцитів до осередку запалення, подальше збільшення вивільнення прозапальних цитокінів. Отже, виникає тяжке ушкодження легеневої тканини з розвитком ендотеліальної дисфункції, що може пояснити прогресувальне погіршення вентиляційно-перфузійного співвідношення та утворення мікротромбозів у легенях [66]. Останнім часом усе більше починають обговорювати роль запальних молекул, які потрапляють до своєрідної пастки таких мікротромбів, резистентних до фібрinolізу та є можливим чинником розвитку постковідного синдрому.

Ускладнення

Більшість вірусних пневмоній в імунокомпетентних господарів минають з незначними наслідками. Дихальна недостатність може розвинути внаслідок бактеріальної суперінфекції – *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (стрептокок групи A), *Haemophilus influenzae* та виникнення ГРДС. Тяжке ураження легень за COVID-19 має імунопатологічний генез. Вірус кору, крім бактеріальної суперінфекції та ГРДС, може спричинити реактивацію туберкульозу.

Прогноз

У переважній більшості пацієнтів із вірусною пневмонією прогноз є сприятливим. Деякі серотипи аденовірусу (особливо 2, 3, 7 і 21) були причиною розвитку хронічного перебігу з виникненням незворотних ателектазів, бронхоектазів, облітерувального бронхіоліту [17]. Аденовірус 14 має високий рівень смертності та захворюваності серед здорових пацієнтів. У тих, хто вижив, виникають серйозні наслідки, пов'язані з ураженням легень. Вірусна пневмонія може в майбутньому спричинити інвалідність через інтерстиціальний фіброз. У немовлят, госпіталізованих щодо RSV-інфекції, згодом може розвинути бронхіальна астма. Діагностику вірусних пневмоній необхідно здійснювати на підставі визначення випадку інфекційного захворювання (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 905 від 28 грудня 2015 року), також варто застосовувати ПЛР і серологічні методи. Респіраторний

Продовження на стор. 50.

Вірусні пневмонії: питання діагностики та лікування

Продовження. Початок на стор. 48.

секрет, зразки бронхоальвеолярного лаважу та тканин можна досліджувати за допомогою цитологічних і гістологічних методів. У клітинах, інфікованих ДНК-вірусами, часто є внутрішньоядерні включення. Цитоплазматичні включення зазвичай наявні в клітинах, інфікованих РНК-вірусами.

Наявність вірусних включень має низьку чутливість, тому їхня відсутність не завжди виключає інфекцію або активне захворювання.

Експрес-тести на виявлення антигена надають швидші результати, оскільки тест проводиться безпосередньо на зразках, отриманих від пацієнтів. Перевагою тестів на виявлення антигенів є вища специфічність для окремих вірусів. Окрім того, ці аналізи залишаються позитивними протягом декількох днів або тижнів, тоді як виділення культури виявляє лише життєздатний вірус. Для оптимальної діагностики вірусних інфекцій бажано використовувати методи визначення антигена разом із культурою клітин (з урахуванням різної чутливості методів) [66].

Експрес-тести на виявлення антигена RSV є інформативними в маленьких дітей, які виділяють вірус у високих титрах, але в дорослих ці методи мають низьку чутливість (порівняно із ПЛР) (0-20%).

Жодна з вірусних пневмоній не спричиняє патогномічних змін на рентгенограмах грудної клітки; бактеріальну пневмонію також неможливо відрізнити від вірусної на основі рентгенологічних даних. Слід пам'ятати, що рентгенографія грудної клітки має нижчу чутливість, ніж КТ.

У будь-якому випадку діагноз встановлюється на підставі сукупності клініко-лабораторних, інструментальних даних з урахуванням епідеміологічного анамнезу (як за будь-якого інфекційного захворювання).

Підходи до лікування

Пандемія COVID-19 виявила недоліки сучасних підходів до рекомендацій щодо лікування таких хвороб. Відсутність рандомізованих клінічних досліджень, а також їхній невдалий дизайн на початку пандемії, низька якість за рахунок колапсу систем охорони здоров'я зумовили надання помилкових початкових рекомендацій, які коштували життя 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. Основний такий принцип – раннє застосування етіотропних або специфічних препаратів, здатних 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 лише їх одужання, а й відсутність ускладнень та/або наслідків. Це також досягається тільки раннім лікуванням (ще до того, як стан хворого почне погіршуватися). Так, у травні 2023 р. у журналі The Lancet опубліковано дослідження, яке показало, що застосування нірматрелвіру/ритонавіру знижувало ризик затяжного COVID на 26%, молнупіравіру – на 14%. У ході аналізу було показано, що енсирелвір (доступний в Японії) також знижує ризик затяжного COVID-19. Автори пишуть, що в сукупності ці дані свідчать про одне і те саме: використання противірусних препаратів у гострій фазі COVID-19 може бути важливою стратегією запобігання постковідному синдрому. На сьогодні дуже важливим є аналіз надзвичайної ситуації, що склалася в період останньої пандемії, задля попередження трагічних помилок

у майбутньому. На жаль, останнім часом усе частіше Всесвітня організація охорони здоров'я заявляє про те, що на нас чекає нова (ще тяжча) пандемія. Серед можливих її збудників розглядаються віруси пташиного грипу, денге, новий коронавірус тощо.

Лікування вірусних інфекцій є складним за рахунок обмеженої кількості ефективних етіотропних препаратів та/або відсутності до них широкого доступу. З іншого боку, респіраторні вірусні інфекції є найпоширенішими захворюваннями в людей та посідають 1-ше місце серед причин непрацездатності – навіть у міжепідемічний період на них страждає >1/6 частини населення планети.

В комплексній терапії вірусних пневмоній застосовують методи оксигенації, симптоматичне лікування (жарознижувальні препарати, аналгетики). Але найефективнішим є призначення противірусної терапії, причому якнайшвидше після встановлення відповідного діагнозу. За подальшого прогресування хвороби ефективність противірусних препаратів дещо знижується, але це не завжди може бути підставою для відмови від етіотропної терапії, оскільки в будь-якому випадку важливим є пригнічення вірусної реплікації. З іншого боку, за тяжкого перебігу захворювання вірусна реплікація може бути досить тривалою в організмі людини. Так, дослідження показали, що в разі тяжкого перебігу COVID-19 життєздатний вірус виявляється навіть після 30-го дня захворювання, що робить актуальним противірусну терапію таким хворим не лише на амбулаторному етапі, а й при розвитку дихальної недостатності, причому єдиним дозволеним препаратом у такому разі є ремдесивір. Нірматрелвір/ритонавір демонструє найвищу ефективність для лікування COVID-19 на амбулаторному етапі як препарат саме специфічної дії. Нірматрелвір зв'язується з мішенню – активним сайтом Mpro, інгібування якого запобігає реплікації вірусу. Водночас ритонавір підвищує біодоступність нірматрелвіру шляхом уповільнення його метаболізму за допомогою CYP3A [1, 2]. За результатами досліджень, застосування цієї комбінації на початковому етапі захворювання зменшує ризик прогресування на 89% порівняно із плацебо [3]. Крім того, цей препарат демонструє ефективність проти всіх відомих на сьогодні варіантів вірусу. При застосуванні нірматрелвіру/ритонавіру слід урахувувати чисельні лікарські взаємодії.

Молнупіравір внесено до рекомендацій NIH (National Institutes of Health, США), але не дозволено Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) в 2023 р., тому що «на підставі сукупності даних неможливо зробити висновок, що молнупіравір може зменшити ризик госпіталізації або смерті чи скоротити тривалість хвороби або час до одужання в дорослих із ризиком тяжкого захворювання».

За грипу найефективнішими є засоби специфічної етіотропної терапії, як-от озелтамівір (75 мг/добу), занамівір (2 інгаляції по 5 мг 2 р/добу, добова інгаляційна доза складає 20 мг); зазвичай тривалість лікування становить 5 днів. Ці препарати належать до інгібіторів нейрамінідази вірусу. Балоксавір марбоксил – проліки, які шляхом гідролізу перетворюються в балоксавір (активну форму, що має противірусну активність щодо вірусу грипу). Препарат затверджено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та медичних засобів США (Food and Drug Administration, FDA) 24 жовтня 2018 р. Балоксавір інгібує кеп-залежну ендонуклеазу – важливий білок, що бере участь в ініціації вірусної транскрипції шляхом розщеплення кепованої мРНК, завдяки чому пригнічується реплікація вірусу грипу. Рекомендована доза лікарського засобу для пацієнтів віком >12 років розраховується з огляду на масу тіла та застосовується одноразово (табл. 1).

Таблиця 1. Рекомендована доза лікарського засобу балоксавір марбоксил для дорослих та підлітків віком >12 років

Маса тіла пацієнта (кг)	Рекомендована одноразова пероральна доза
Від 40 до 80 кг	2 таблетки по 20 мг (одночасно); сумарна одноразова доза складає 40 мг (блістерна упаковка містить 2 таблетки по 20 мг)
Від 80 кг	2 таблетки по 40 мг (одночасно); сумарна одноразова доза становить 80 мг (блістерна упаковка містить 2 таблетки по 40 мг)

Застосування адамантанів (ремантадин) пов'язано з появою резистентності вірусу грипу; багато сучасних штамів є нечутливими до них, включаючи вірус грипу А/Н1N1, тому емпіричне використання цих агентів не рекомендується. Пташиний грип А/Н5N1 слід лікувати озелтамівіром навіть після 48 год із дебюту симптомів, оскільки повідомлялося про зниження смертності госпіталізованих осіб у разі його застосування. Оптимальна тривалість лікування і доза невідомі, але Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує розглянути питання про вище дозування озелтамівіру (наприклад, 150 мг перорально 2 р/день) і більшу тривалість терапії за тяжкого перебігу захворювання. Слід пам'ятати, що пташиний грип Н5N1 виявив резистентність до озелтамівіру (мутації Н274Y і N294S). Ці резистентні штами зберігали чутливість до занамівіру. Деякі віруси, що циркулюють у птахів, продемонстрували знижену чутливість до занамівіру, але мають чутливість до адамантанів. Отже, для резистентних штамів можна розглянути комбіновану терапію інгібітором нейрамінідази й адамантаном або озелтамівіром та рибавірином; іноді рекомендують навіть потрійну терапію інгібітором нейрамінідази, адамантаном, рибавірином [61]. Балоксавір активний щодо багатьох підтипів грипу А, в т. ч. пташиних штамів (Н1N2, Н5N1, Н5N2, Н5N6, Н7N9 і N9N2). На ефективність препарату не впливає підтип або географічний регіон походження вірусу. Комбіноване лікування балоксавіром та озелтамівіром вивчали на мишачій моделі. Поєднання цих препаратів спричиняло синергічну відповідь проти вірусу грипу, але клінічні випробування такого методу серед людей дотепер не проводилися [11].

Для лікування RSV-пневмонії у світі єдиним засобом противірусної терапії є рибавірин, але існують суперечливі дані щодо його ефективності. Застосовують цей препарат у вигляді аерозолів і перорально; більшість даних свідчать про переваги такої терапії у пацієнтів із високим ризиком тяжкого перебігу (реципієнти трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, HSCT). Для цих хворих використовували високі дози рибавірину в формі аерозолу короткої дії (60 мг/мл протягом 2 год через маску 3 р/день). RSV-специфічний внутрішньовенний імуноглобулін (палівізумаб), який являє собою моноклональне антитіло, також успішно використовувався разом із рибавірином у формі аерозолів і перорально в пацієнтів із високим ризиком тяжкого перебігу [57]. На жаль, в Україні відсутній доступ до аерозольної та внутрішньовенної форми рибавірину, а також до палівізумабу [88, 89].

Для лікування аденовірусної пневмонії застосовують цидофовір. Цей препарат продемонстрував хорошу активність *in vitro* проти аденовірусів, включаючи серотип 14, а також є ефективним у лікуванні аденовірусної інфекції у пацієнтів з ослабленим імунітетом [90]. Доза становить 5 мг/кг/тиж протягом 2 тиж, згодом кожні 2 тиж додають пробенецид 1,25 г/м², який вводиться за 3 год до цидофовіру. Застосування рибавірину в більшості досліджень не показало ефективності для лікування аденовірусних пневмоній [92-94].

Для етіотропного лікування пневмоній, пов'язаних із RIV, також застосовують рибавірин (перорально й аерозольно), що асоціюється зі зниженням виділення вірусу та клінічним покращенням у пацієнтів з ослабленим імунітетом [95].

Даних про лікування метапневмовірусу людини (hMPV) рибавірином бракує, деякі повідомлення обмежуються хворими після трансплантацій органів; хоча дані на тваринах показали певну перспективу, до широкого застосування він не рекомендований у разі цього захворювання [96, 97].

Основне лікування гострої ЦМВ-пневмонії у пацієнтів з ослабленим імунітетом – ганцикловір (5 мг/кг внутрішньовенно 12 год протягом 14-21 днів, згодом – валганцикловір 900 мг перорально 1 р/добу). Також застосовують високі дози внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) або специфічний ЦМВ-імуноглобулін. Така комбінована терапія базується на тезі, що ураження легень є не лише результатом прямої дії вірусу, а й імунологічних реакцій, спричинених ЦМВ. У реципієнтів після трансплантації легень застосування ганцикловіру із ЦМВ-імуноглобуліном або ВВІГ асоціюється зі зниженням летальності [103]. Фоскарнет є альтернативним препаратом для лікування резистентної до ганцикловіру ЦМВ-пневмонії. Комбінація фоскарнету з ганцикловіром може забезпечити противірусний синергізм, але це потребує ретельного моніторингу через збільшення токсичності [104]. Цидофовір – третій варіант лікування, але дані щодо його ефективності обмежені.

Пневмонію, спричинену вірусом простого герпесу, лікують внутрішньовенним введенням ацикловіру (250 мг/м² кожні 8 год).

Для лікування документально підтвердженої пневмонії, спричиненої VZV, застосовують ацикловір (10 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 год протягом 7 днів). Вагітним у III триместрі ацикловір призначають у дозі 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 год упродовж 5 днів; також слід розглянути питання про терапію специфічним імуноглобуліном проти вітряної віспи та herpes zoster (VZIG).

Лікування пневмонії, спричиненої вірусом кору, зазвичай має підтримувальний характер. Дітям, інфікованим ВІЛ, і дорослим з ослабленим імунітетом призначають внутрішньовенно рибавірин (20-35 мг/кг/добу протягом 7 днів) та/або рибавірин у вигляді аерозолів (як за терапію у разі RSV-пневмонії) [101].

Лікування хантавірусного легеневого синдрому (HPS) має підтримувальний характер, а також передбачає корекцію гіпоксемії, лактоацидозу та гіпотензії. Рекомендуються механічна вентиляція легень і оптимальне дозування рідини під контролем моніторингу гемодинаміки, уникнення надмірного введення рідини та використання кардіотоніків.

Незважаючи на те що внутрішньовенне введення рибавірину було пов'язане з певним успіхом у лікуванні деяких буньявірусів (*Bunyaviridae*), як-от вірус Hantaan (збудник геморагічної гарячки з нирковим синдромом), вірус гарячки долини Ріфт і вірус гарячки Крим-Конго, він не продемонстрував жодної ефективності при HPS, можливо, тому що смерть зазвичай у таких хворих настає протягом 24-48 год після госпіталізації [76], що ще раз підкреслює необхідність негайного призначення противірусної терапії у разі тяжкого перебігу вірусних захворювань, які можуть спричинити розвиток пневмонії.

В Україні для лікування грипу і деяких ГРВІ широко застосовують енісамію йодид, який пройшов безліч досліджень фармакокінетики та фармакодинаміки в лабораторіях країн Євросоюзу, США, а також згідно із класифікацією Центру з методології статистики лікарських препаратів Всесвітньої організації охорони здоров'я (Норвезький інститут суспільної охорони здоров'я) отримав АТС-код: J05AX17 – група противірусних препаратів. Енісамію йодид є похідним ізонікотинової кислоти, його противірусна дія пов'язана з пригніченням РНК-полімерази вірусу грипу. Енісамію йодид ефективно пригнічував реплікацію вірусу SARS-CoV-2 *in vitro* в клітинах Сасо-2. У дослідженнях *in vitro* з використанням інфікованих вірусом грипу нормальних бронхоепітеліальних клітин людини (normal human bronchial epithelial (NHBE)

cells) виявлено зниження вірусних титрів на 3 log (у 1000 разів) унаслідок інкубації з енісамію йодидом протягом 24 год. Енісамію йодид пригнічував реплікацію різних штамів вірусу грипу типу А (H1N1, H3N2, включаючи високопатогенні штами H5N1 та H7N9) і В, а також резистентні до озелтамівіру, занамівіру, римантадину мутантні штами вірусу грипу. Встановлено інгібувальну дію енісамію йодиду проти респіраторно-синцитіального вірусу та коронавірусу. У 2019 р. у лабораторії Аарт'яна те Велтуїса (Кембридж, Велика Британія) було відкрито прямий інгібувальний ефект енісамію йодиду на вірусну РНК-полімерази, який здійснюється його активним метаболітом VR17-04. Раніше науковою групою під керівництвом Бернадетт Ковач (Bernadette Kovach) ідентифіковано активний транспортер ОСТ 1 для закачування енісамію йодиду в нормальні бронхоепітеліальні клітини, що вистилають дихальний тракт людини і є воротами для гриппозної інфекції. У ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (м. Київ) верифіковано та підтверджено результати вірусологічних досліджень, виконаних американськими вченими на культурі диференційованих нормальних бронхоепітеліальних клітин людини (dNHBE).

Спосіб застосування наведено в таблиці 2.

Форма випуску	Схема застосування для лікування	Схема застосування для профілактики
Капсули по 500 мг	1 капсула 3-4 р/добу, 5-7 днів	-
Таблетки по 250 мг	1-2 таблетки 2-4 р/добу, 5-7 днів	Дітям віком >12 років, 1 таблетка через день упродовж 2-3 тиж
Таблетки по 125 мг	Дітям з 6 до 12 років по 125 мг 2-3 р/добу протягом 7 днів	Дітям з 6 до 12 років по 125 мг через день протягом 2-3 тиж
Енісамію йодид для дітей Сироп	Сироп у вікових дозах – 3 р/добу, 5-7 днів	-

Потенційно ефективними противірусними засобами є антисептики групи поверхнево-активних речовин. З огляду на відсутність в Україні реєстрації та/або знижений доступ до деяких противірусних препаратів, що застосовуються інгаляційно, швидке призначення таких лікарських засобів може вплинути на зниження вірусного навантаження в організмі людини, а отже, сприяти легшому перебігу захворювання. 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 та клітин хазяїна, втручаючись у ранні етапи взаємодії вірусу із клітиною, що також спричиняє гальмування процесу вірусної репродукції [22].

Відомим представником таких засобів є декаметоксин – бісчетвертинна амонієва сполука, напівсинтетичний препарат, поверхнево-активний катіонний детергент із широкою протимікробною активністю. Він характеризується вираженим бактерицидним впливом на стафілококи, стрептококи, дифтерійну й синьогнійну палички, капсульні бактерії; чинить вірусцидну дію, має фунгіцидний ефект (мікроспорії, еритразми, деякі види пліснявих грибів), а також спостерігається його протистотична дія на трихомонади, лямбллі.

Респіраторні вірусні інфекції залишаються актуальною проблемою суспільної охорони здоров'я. Розвиток пневмонії при цих захворюваннях має небезпеку для хворих унаслідок швидкого розвитку ГРДС. Своєчасна діагностика, отже, й лікування – запорука не лише збереження життя хворим, а і зменшення кількості тривалих наслідків, які впливають на якість життя та іноді становлять смертельну небезпеку для хворих. Противірусна терапія – головний компонент лікування в дебюті хвороби, що запобігає виникненню тяжких ускладнень, але за їхнього розвитку така сама швидка та збалансована терапевтична відповідь дозволяє досягти терапевтичного успіху. Нехтування раннім лікуванням є неприпустимим і необґрунтованим з наукового погляду.

У процесі лікування препаратом підвищується чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків; він практично не всмоктується слизовими оболонками, нешкодливою шкірою і рановою поверхнею [23]. Механізм дії декаметоксину може бути пов'язаний із впливом на позаклітинний вірус й 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 відтак, зниженню ризику тяжкого перебігу коронавірусної інфекції та її ускладнень.

Застосовують препарат інгаляційно за допомогою небулайзера. 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 0,2 мг/мл, що застосовується в однодозових контейнерах Декасан, не має токсичної дії, місцевих побічних ефектів, не подразнює слизових оболонок, не всмоктується з їхньої поверхні, тобто немає ризику його системної побічної дії.

Лікування тяжкої пневмонії в умовах відділення інтенсивної терапії

Проводять дихання з опором на видиху (глибокі вдихи не рідше 1 сеансу/год). За наявності постійних хрипів або ателектазу легень на рентгенограмі показана фібробронхоскопія. Крім того, призначають інгаляції β_2 -адреноміметиками, аерозольтерапію, муколітики. Інфузійна терапія – рестриктивний режим інфузій; здебільшого проводиться в невеликих об'ємах.

Усім хворим на негоспітальну пневмонію показано вживання значної кількості рідини. Водночас слід пам'ятати, що інтенсивне наводнення організму (як ентеральним шляхом, так і при проведенні інфузійної терапії) може зумовити в легенях підвищення вмісту позасудинної рідини. Її накопичення супроводжується потовщенням альвеолокапілярної мембрани, розвитком субклінічного та клінічного набряку легень, тому в хворих із позагоспітальною пневмонією, яким в умовах стаціонару проводять регідратацію, завжди необхідно розглядати можливість проведення оксигенотерапії.

Для лікування тяжких уражень легень в Японії у період пандемії грипу А/Н1N1 був досліджений препарат едаравон (3-метил-1-феніл-2-піразолін-5-он), який раніше застосовувався для лікування інфарктів та інсультів. З'ясувалося, що едаравон запобігає ураженню легень різними факторами (ліпополісахариди, протипухлинні препарати тощо) та за ефективністю не поступається дексаметазону, а їхня комбінація чинить синергічний ефект.

Едаравон – це антиоксидант широкого спектра дії. Крім протиінсультного ефекту, він демонструє помітну плейотропну, включаючи протизапальну, антицитотоксичну, імуномодулювальну, антиапоптогенну, антинекротичну, антифібротичну, мембраностабілізуювальну, дію, захищає легеневиї сурфактант і численні органи від ушкодження внаслідок ішемії, отже, є найбільш допоміжним препаратом у запобіганні та лікуванні ГРДС.

Едаравон на ринку України представлений під торговою назвою Ксаврон.

Кашель як симптом-мішень у лікуванні застудних захворювань: ефективність екстракту пеларгонії EPs® 7630

Гострі вірусні інфекції дихальних шляхів (ГРВІ) є найпоширенішими захворюваннями на первинній ланці медичної допомоги. За ГРВІ, як-от гострий бронхіт і звичайна застуда, кашель – провідний симптом [1]. Гострий кашель спричиняє >50% нових звернень до лікарів, а також формує основний запит на безрецептурні ліки в аптеках [2]. Розрізнити кашель, пов'язаний з гострим бронхітом або застудою, майже неможливо; на практиці лікування часто розпочинають лише на основі клінічних симптомів (без установлення точного діагнозу) [3]. У разі ГРВІ кашель може тривати декілька тижнів – довше за інші симптоми; це, своєю чергою, спричиняє стійке погіршення самопочуття і затримує повернення до звичної активності як у дорослих, так і в дітей [4]. Саме тому кашель слід вважати клінічно важливою мішенню під час вибору лікування. Сухий кашель зумовлює подразнення вже уражених слизових оболонок, спричиняє збільшення вироблення слизу, тому показано протикашльове лікування. Натомість продуктивний кашель не слід пригнічувати, оскільки він забезпечує евакуацію слизу із бронхів [5]. Серед сучасних безрецептурних ліків цим вимогам відповідає EPs® 7630 – патентований екстракт коренів пеларгонії очиткової (*Pelargonium sidoides*), який представлений на ринку України під торговою маркою Умкалор представництвом Alpen Pharma AG (м. Берн, Швейцарія).

EPs® 7630 чинить антибактеріальну та противирусну дію, які опосередковуються через стимуляцію захисних механізмів господаря, як-от вивільнення фактора некрозу пухлини- α й оксиду азоту, стимуляція інтерферону- β і підвищення активності природних клітин-кілерів. Окрім того, було показано, що EPs® 7630 пригнічує реплікацію штамів вірусу грипу А (H_1N_1 , H_3N_2), респіраторно-синциціального вірусу, коронавірусу людини (HCoV) 229E, вірусу парагрипу 3 та вірусу Коксаки А9 [6]. У моделях ГРВІ на тваринах EPs® 7630 зумовлював дозозалежне зниження частоти, а також подовження латентного періоду сухого кашлю, крім того, чинив так само залежну від дози бронхосекретолітичну дію без пригнічення продуктивного кашлю [7].

Систематичні огляди та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень підтверджують ефективність і безпеку рослинного екстракту EPs® 7630 при ГРВІ в дорослих та дітей [8-11]. Нещодавно проводився новий метааналіз для вивчення впливу EPs® 7630 на кашель – найвиснажливіший і найстійкіший симптом ГРВІ [12]. До метааналізу включили 11 рандомізованих плацебо-контрольованих багатоцентричних клінічних

досліджень III фази. 6 випробувань присвятили гострому бронхіту, до 3 із них залучили дітей і підлітків [13-15], інші 3 проводилися в дорослих популяціях [16-18]. 5 досліджень, до яких залучали пацієнтів із застудою, включали лише дорослих [11, 19-21]. Усі випробування з гострим бронхітом мали фазу рандомізованого лікування тривалістю 7 днів і використовували шкалу тяжкості бронхіту (BSS) як основний інструмент для оцінки ефективності на 7-й день. При застуді ефективність оцінювали на 5-й день лікування. Також у дослідженнях оцінювали якість життя дітей та дорослих із використанням відповідних опитувальників. Загалом у всіх випробуваннях, які увійшли до метааналізу, взяли участь 2195 пацієнтів (гострий бронхіт – 1363; застуда – 832), із них 1201 увійшли до груп активного лікування з використанням екстракту EPs® 7630.

Гострий бронхіт у дітей та підлітків

За даними метааналізу [12], зменшення інтенсивності кашлю було значно вираженішим у учасників, рандомізованих на отримання EPs®

7630, порівняно з тими, хто отримував плацебо, в усіх 3 дослідженнях і загалом. У 328 із 412 (79,6%) дітей і підлітків, котрі отримували EPs® 7630, продемонструвалося зниження інтенсивності кашлю щонайменше на 50% від початкового значення. В групі плацебо такий ефект виявили лише у 126 із 307 (41,0%) дітей. У групі EPs® 7630 повного усунення кашлю за 7 днів досягли в 74 із 412 (18,0%) дітей, а в групі плацебо – лише в 17 із 307 (5,5%).

Оцінки суб'єктивного порушення самопочуття за Анкетною стану здоров'я дитини показали, що на початковому етапі особливо поширеними були скарги щодо загального відчуття хвороби, порушення сну та проблем із грою чи навчанням. На 7-й день терапії за кожним із 6 пунктів анкети повне усунення порушень було досягнуто в значно вищій частці дітей і підлітків у групі EPs® 7630 порівняно з групою плацебо ($p < 0,05$). За 5 із 6 пунктів («Усе для мене занадто складно», «Я почуваюся погано», «Мені складно грати чи вчитися», «Я погано сплю») учасники, котрі отримували EPs® 7630, продемонстрували зниження ризику стійкого порушення на 50% або вище.

Гострий бронхіт у дорослих

У кожному із 3 досліджень і за результатами сукупного метааналізу пацієнти, які отримували EPs® 7630, показали значно вираженіше зниження оцінки інтенсивності кашлю, ніж у хворих, котрі отримували плацебо. В метааналізі отримано середню різницю ефекту 0,89 на користь лікування екстрактом за високої однорідності результатів ($I^2 = 13\%$). При аналізі сукупної популяції дорослих з усіх 3 досліджень 331 із 373 (88,7%) пацієнтів, які отримували EPs® 7630, і 129 із 271 (47,6%) хворих у групах плацебо продемонстрували зменшення інтенсивності кашлю щонайменше на 50% порівняно з початковим рівнем; 97 із 373 (26,0%) учасників і 17 із 271 (6,3%) відповідно більше не кашляли на 7-й день [12].

Під час аналізу оцінок за опитувальником якості життя EQ-5D QoL найбільше порушень на початковому рівні виявлено в розділах «Звичайна діяльність» і «Біль/дисконфорт». Ці пункти також найбільшою мірою покращилися внаслідок лікування з перевагою EPs® 7630 над плацебо. Рівень усунення порушень >80% спостерігався для всіх 5 елементів EQ-5D у групі EPs® 7630, тоді як у групі плацебо за 4 із 5 пунктів був отриманий рівень усунення порушень <65%.

Застуда (ГРІ, common cold) у дорослих

На відміну від досліджень гострого бронхіту не всі учасники із застудою скаржилися на кашель у момент залучення до випробування, що відображає природний перебіг застуди та переважання на початковому рівні інших симптомів. Що стосується зменшення інтенсивності кашлю протягом 5 днів рандомізованого лікування, то продемонстровано значну перевагу на користь EPs® 7630 над плацебо з різницею 0,34. Значні відмінності між групами лікування спостерігалися для обох доз EPs® 7630 (3 рази по 30 крапель або 3 рази по 60 крапель) у двох гілках дослідження Lizogub [19] та Riley [20], тоді як інші 4 випробування показали статистично незначущі відмінності на користь рослинного препарату. Несуттєва гетерогенність між дослідженнями ($I^2 = 25\%$) пов'язувалася з різним розміром ефекту, тоді як напрям ефекту був незмінним і свідчив про перевагу EPs® 7630. На основі об'єднаних даних з усіх 5 досліджень

196 із 345 учасників, які отримували EPs® 7630 (56,8%), і 135 із 348 осіб у групах плацебо (38,8%) показали зменшення інтенсивності кашлю на 5-й день лікування щонайменше на 50% порівняно з початковим рівнем. Окрім того, 90 із 345 (26,1%) і 64 із 348 (18,4%) учасників відповідно досягли повного усунення кашлю [12].

Найвиснажливішими суб'єктивними симптомами, пов'язаними із застудою, на початковому етапі пацієнти назвали біль і дискомфорт, а також порушення звичної діяльності. Після 5 днів рандомізованого лікування екстрактом EPs® 7630 вони більше не спостерігалися в 41,5% (біль/дисконфорт) і 48,8% (порушення звичайної активності) учасників. У групах плацебо зменшення відповідних симптомів реєстрували в <40% пацієнтів. Частка учасників, у яких скарги повністю зникли на 5-й день, завжди була більшою в групах EPs® 7630, ніж плацебо.

Обговорення результатів і їхній внесок у доказову базу

Метааналіз Kardos і співавт. [12] показав, що 7-денне лікування екстрактом пеларгонії EPs® 7630 пов'язано із клінічно значущим зменшенням інтенсивності кашлю, покращенням пов'язаної із захворюванням якості життя та повсякденного функціонування в дорослих пацієнтів із гострим бронхітом, а також у дітей і підлітків. У дорослих із застудою EPs® 7630 також чинив значний протикашльовий ефект, хоча його переваги порівняно із плацебо щодо показників якості життя були дещо менш вираженими. Останнє може бути пов'язано з тим, що симптоми та порушення при звичайній застуді зазвичай є різноманітнішими, ніж за бронхіту; крім того, стійке погіршення суб'єктивного самопочуття може бути спричинене іншими симптомами (крім кашлю).

Результати метааналізу Kardos і співавт. доповнюють солідну доказову базу EPs® 7630 щодо ефективності лікування гострого бронхіту та кашлю при застуді.

Слід зазначити, що метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) має найвищий рівень доказовості (1А) при розробці клінічних рекомендацій. Переважна більшість рослинних лікарських засобів не має такої серйозної доказової бази ефективності та безпеки в лікуванні гострого бронхіту. Натомість стандартизований екстракт пеларгонії EPs® 7630 ретельно вивчений у РКД і метааналізах [22], зокрема в метааналізі, виконаному в рамках Кокранівської співпраці [23]. Ефективність препарату підтверджена в різних вікових групах: серед дітей від 1 року, підлітків і дорослих. Екстракт EPs® 7630 у хворих на гострий бронхіт порівняно з плацебо прискорює одужання, зменшує тяжкість і тривалість симптоматики захворювання, дозволяє раніше повернутися до роботи, навчання, відвідування дитячого садка. Закономірним наслідком стало включення цього фітозасобу в експертні рекомендації. Лікування екстрактом EPs® 7630 увійшло до Настанови S3 «Кашель» Німецької легі лікарів загальної практики та сімейних лікарів з рівнем доказовості В. У європейському погоджувальному документі щодо діагностики й лікування гострого та хронічного риносинуситу і назальних поліпів (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS 2020) екстракт пеларгонії має рівень доказовості Ib у лікуванні симптомів застуди [24].

Висновки

- Застосування стандартизованого екстракту пеларгонії EPs® 7630 у лікуванні гострого бронхіту, який супроводжується кашлем, у дітей, підлітків і дорослих має найвищий рівень доказовості та рекомендацій – 1А.
- Лікування дорослих і дітей із гострим бронхітом екстрактом пеларгонії EPs® 7630 упродовж 7 днів забезпечує клінічно значуще полегшення кашлю, а також покращення якості життя.
- У дорослих із застудними захворюваннями (ГРІ, common cold), які супроводжуються кашлем, екстракт пеларгонії EPs® 7630 також суттєво полегшує симптоми та сприяє відновленню якості життя.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

УМКАЛОР® (EPs® 7630) етіопатогенетичне лікування ГРЗ та бронхіту



- ✓ Має доведену противирусну, антибактеріальну та протизапальну дію!
- ✓ Зменшує потребу у використанні антибіотиків у лікуванні гострого бронхіту!
- ✓ Прискорює процес виведення мокротиння з бронхів²

1. Berezhnii, V.V. Hostri respiratorni zakhvoryuvannya u ditey: ranni startovyi pidkhid do terapiyi. Dokazova baza danykh (ohlyad) [Acute Respiratory Infections in Children: an Early Start/Up Approach to Therapy. Evidence Database (review)]. SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2019. 97. 89-100. 10.1574/SP2019.97.89. [in Ukrainian].

2. Hynko L. I., Parfenova O. N., Syryeva I. N., Geraschenko I. I. Dyt' primeneniya preparata «Umkalor» pri zabolivaniakh LOR-organov u ditey [Experience in the use of the drug Umkator in diseases of the upper respiratory tract in children]. Pediatriceskaya farmakologiya. 2007. 5. 35-38. [in Russian].

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Умкалор® таблетки РП UA/6691/03/01 неовимений з 02.04.2020. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Умкалор. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг екстракту рідкого з коренів пеларгонії очиткової (*Pelargonium sidoides*) EPs® 7630 [13-18], висушеного (екстракт: етанол 11% [м/м]). Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу / медичного виробу перш ніж застосувати або призначати препарат. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість лікарського засобу Умкалор, будь ласка, надіслайте листа на електронну адресу: pharmaservice@alpenpharma.com Виробник: Др. Вільмар Швабе ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Ексклюзивний дистрибутор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пушча-Водича, 04075; телефон: (044) 401-61-03.

Фітотерапія гострого риносинуситу

Риносинусит – це багатофакторний запальний процес, який залучає слизову оболонку носа та приносіві пазухи. До важливих факторів риносинуситу належать мукоциліарні порушення, інфекція, алергія та набряк слизової носа і пазух, які можуть сприяти розвитку, персистенції чи рецидиву риносинуситу (Passali et al., 2015).

Гострий риносинусит (ГРС) – дуже поширена хвороба; має переважно вірусну причину (Fokkens et al., 2020). Бактеріальну причину фіксують лише в 0,5-1% випадків ГРС (Fokkens et al., 2020; Hryniewicz, 2016).

Основний механізм переходу вірусного в бактеріальний ГРС полягає у загущенні та затримці слизу в просвіті пазухи (рис.). Важливими напрямками терапії ГРС є протизапальний і муколітичний (розрідження, евакуація слизу із просвіту пазухи), який можуть забезпечити фітопрепарати.

Чому фітотерапія?

Кількість наукових доказів, що постійно збільшуються, наводять на думку, що фітопрепарати можуть бути ефективними як доповнювальне лікування за риносинуситу (Passali et al., 2015). У публікаціях зазначено, що фітопрепарати можуть чинити муколітичну, противірусну, антимікробну, протизапальну та секретолітичну дію в експериментах (Passali et al., 2015).

Засвідчено, що фітотерапія ефективно зменшує вираженість симптомів ГРС у дітей і дорослих *in vivo*, демонструючи високий рівень переносимості та безпеки (Passali et al., 2015).

Доповнювальну чи альтернативну терапію широко застосовують у лікуванні як гострого, так і хронічного риносинуситу, проте складно розробити доказові рекомендації через недостатню кількість рандомізованих контрольованих випробувань. Загалом є декілька подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень ефективності рослинних компонентів у лікуванні ГРС, які все одно не представляють повного спектра фітопрепаратів, що застосовують для лікування ГРС.

Які докази?

Зафіксовано зростання популярності фітопрепаратів і частоти їхнього застосування при ГРС (Blanc et al., 2001). 2 із 3 пацієнтів із риносинуситом

вживають фітопрепарати як монотерапію або доповнення до іншого лікування (Krouse et al., 1999).

Наразі немає етіотропних противірусних ліків, які б забезпечували ефективну профілактику та лікування ГРС. У рекомендаціях з лікування інфекцій (Hryniewicz, 2016) стосовно фармакотерапії ГРС надано поради щодо симптоматичного лікування вірусного ГРС (аналгетики, антипіретики, промивання носа сольовими розчинами, носові деконгестанти, а також фітопрепарати із секретолітичною активністю).

При поствірусному ГРС (коли симптоми тривають >10 днів або якщо зростає їхня вираженість через 5 днів) в EPOS (Fokkens et al., 2020) також надано поради щодо фітотерапії серед інших ліків (табл. 1).

Таблиця 1. Лікувальна тактика при поствірусному ГРС згідно з EPOS (2020)

Ендоназальні кортикостероїди
Носові деконгестанти (менш як 10 днів)
Фітотерапія
Промивання носа розчинами солі
Уникання антибіотикотерапії

У польських рекомендаціях (Hryniewicz, 2016) для лікування респіраторних інфекцій автори зазначають, що в разі поствірусного ГРС можна застосовувати секретолітичні фітопрепарати. В EPOS (2020) деякі фітопрепарати (BNO 1060 таблетки, *Pelargonium silicoides* краплі, миртол з іншими ефірними оліями у формі капсул) внесено до рекомендованих для лікування поствірусного ГРС з метою зменшення тяжкості симптомів (рівень доказів Ib) (Fokkens et al., 2020).

В EPOS (2020) наведено 4 дослідження при ГРС комплексного фітопрепарату, який містить, зокрема, екстракт чорної бузини та трави вербени, що продемонстрували істотне поліпшення симптомів ГРС із хорошим профілем переносимості.

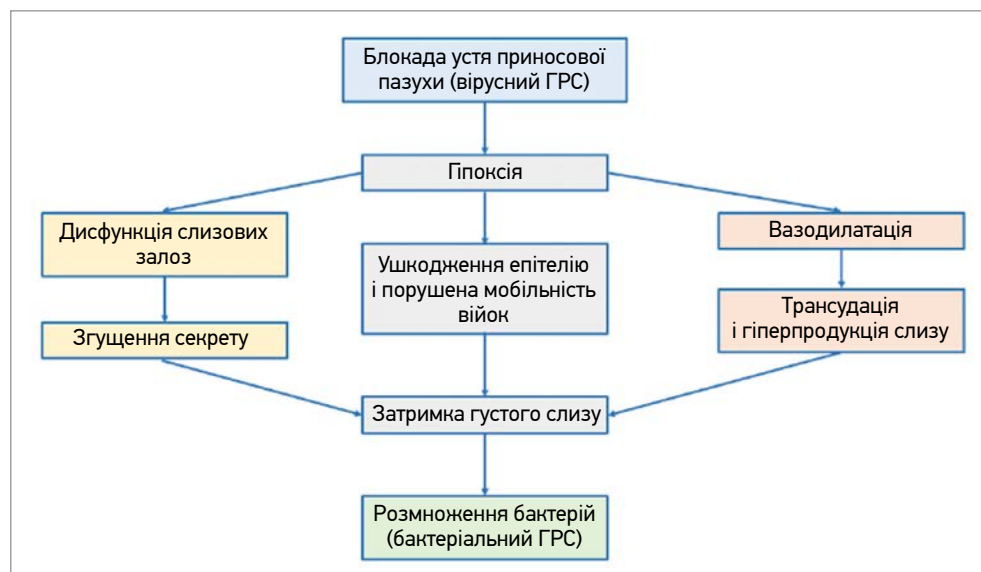


Рис. Патомеханізм переходу вірусного ГРС у бактеріальний (Rapiejko et al., 2022)

Які рослини?

Нині фармацевтична індустрія демонструє значний інтерес до фітопрепаратів для пошуку нових ліків з метою лікування ГРС. Натуральні продукти були, є і будуть важливим джерелом фармакологічно активних компонентів; цей інтерес зростає в міру появи невдач альтернативних методів фармацевтичних технологій. Хоча кількість досліджень при ГРС недостатня, їх виконували лише з деякими рослинними компонентами, однак варто звернути увагу на рослини для лікування ГРС.

Андрографіс волохистий

Рослина *Andrographis paniculata* має численні застосування в медицині, дослідження підтвердили її ефективність за інфекцій верхніх дихальних шляхів, виразкового коліту, ревматичних хвороб. *Andrographis paniculata* може скоротити тривалість, а також полегшити симптоми застуди.

Виконано 2 дослідження (Caceres et al., 1999; Gabrielian et al., 2002) екстракту *Andrographis paniculata* при застуді (вірусному ГРС). Було занотовано істотне зменшення вираженості симптомів у групі андрографісу, не зафіксовано жодного побічного ефекту. Зокрема, під час оцінки андрографісу в 95 пацієнтів з інфекціями верхніх дихальних шляхів (у т. ч. ГРС) засвідчено суттєве поліпшення через 5 днів лікування за симптомами головного болю, а також носовими та горловими симптомами (Gabrielian et al., 2002). Фітопрепарат засвідчив істотний вплив на прояви хвороби, одночасно не проявляючи побічних ефектів (Caceres et al., 1999; Gabrielian et al., 2002).

У системному огляді 7 подвійних сліпих контрольованих досліджень 896 хворих засвідчено, що андрографіс істотно ліпший порівняно із плацебо в зменшенні симптомів інфекцій верхніх дихальних шляхів. Повідомляли лише про окремі рідкісні та легкі побічні ефекти (Thompson, Edzard, 2004).

У клінічних дослідженнях показано, що андрографіс сприяє швидшому відновленню під час застуди (Skarzynska, Czajka, 2020), а основна активна речовина (андрографолід) має протизапальні та імуностимулювальні властивості (Hancke et al., 1995).

Чорна бузина

Чорну бузину (*Sambucus nigra*) традиційно застосовують для лікування застуди (Vlachojannis et al., 2010); демонструє виражену активність проти вірусів застуди. Чорна бузина проявляє протизапальні властивості шляхом модуляції функції макрофагів і нейтрофілів, включаючи продукцію запальних медіаторів та клітинну міграцію (Santin et al., 2022). Квіти чорної бузини також чинять муколітичну дію (Passali et al., 2015).



Ф.Б. Юрочко

Опубліковано системний огляд (Hawkins et al., 2019) застосування чорної бузини при звичайній застуді, в якому занотовано позитивний вплив на симптоми.

Ацерола та рослини, що містять вітамін С

В EPOS (2020) з високим рівнем доказів Іа рекомендують вживати вітамін С пацієнтам із застудами (вірусним ГРС) з огляду на потенційний вплив вітаміну С на тривалість та тяжкість застудних захворювань у регулярних дослідженнях, низьку вартість і безпечність (Fokkens et al., 2020).

Багатим за вмістом вітаміну С фруктом є ацерола. В ацеролі його дуже багато – в 30 разів більше, ніж у лимонах або апельсинах. Зокрема, концентрація вітаміну С в іспанських апельсинах (100 г) становить 49 мг, лимонах (100 г) – 57 мг, а в ацеролі (100 г) – 1678 мг.

Цинеол

Цинеол є терпеноїдним оксидом і представлений в ефірних оліях, зокрема в м'ятній олії. Ефірні олії мають протизапальні, антисептичні та деконгестантні властивості; в традиційній медицині їх радять при астмі, закладеності носа, ринорей, кашлі, застуді та риносинуситі.

Цинеол, який входить до складу ефірних олій, зокрема м'ятної, проявляє антимікробну активність проти золотистого стафілокока, кишкової палички, а також біоплівки синьогнійної палички (Hendry et al., 2009). Водночас отримано експериментальні докази протизапальних властивостей цинеолу (Santos et al., 2000).

У сучасних американських рекомендаціях щодо риносинуситу зазначається про дослідження, яке засвідчує ефективність цинеолу за ГРС (Orlandi et al., 2021).

Вербена

Вербена (*Verbena*) – рослина з багатогранними властивостями. Екстракт вербени посилює фагоцитарну активність нейтрофілів, а в малих концентраціях – фагоцитоз (Schmolz, 1992). Вербена суттєво збільшує плинність секрету порівняно з початковим рівнем (Marz et al., 1999); не лише діє як муколітик, а й демонструє противірусні властивості (Passali et al., 2015).

Комплексні фітопрепарати

Комплексний фітопрепарат, який містить, зокрема, екстракти чорної бузини та вербени, проявляє бактерицидні *in vitro* властивості проти метицилінрезистентного золотистого стафілокока, піогенного стрептокока, гемофільної палички (Maune et al., 2005).

Таблиця 2. Ефекти компонентів Синудафену

	Секретолітична	Протизапальна	Противірусна	Антибактеріальна	Імуностимулювальна	Знеболювальна	Деконгестантна
Бузина	+	+	+		+		+
Липа		+				+	+
Андрографіс				+		+	
Вербена	+	+	+	+	+		
Коров'як	+	+				+	+
М'ята				+		+	+
Ацерола					+		

Дослідження на тваринних моделях експериментально індукованого верхньощелепного риносинуситу на тлі лікування комплексним фітопрепаратом засвідчило зменшення пневмококів у пазухах, а також зменшення обструкції, затемнення та запалення слизової пазух (Passali et al., 2015).

Ще в одному випробуванні на тваринних моделях пневмококового риносинуситу засвідчено суттєве зниження бактеріального росту на 8-й день лікування комплексним фітопрепаратом (Ismail, 2005).

Комплексний фітопрепарат, який містить, зокрема, екстракти чорної бузини та вербени, стимулює частоту рухів війок війчастого епітелію вже через 10 хв після нанесення, а дозозалежний ефект триває до 1 год (Kreindler et al., 2012).

Комбіновані фітопрепарати зменшують ріст пневмококів при бактеріальному риносинуситі, а також поліпшують якість секрету (Tcasencu et al., 2002).

Чому Синудафен?

В Україні наявний комплексний фітопродукт Синудафен, який містить екстракти плодів ацероли, квіток бузини, коров'яку й липи, трави вербени, листя андрографісу волотистого і м'яти перцевої. Ефекти активних компонентів Синудафену наведені в таблиці 2.

Високий вміст активних компонентів обумовлює можливість вживання 1 р/день, що зручно для пацієнтів.

Ефективність і безпечність Синудафену вивчали в дітей із ГРС. Засвідчено, що використання Синудафену протягом 10 днів сприяє зменшенню об'єктивних проявів ГРС, інтенсивності головного болю та слабкості, швидкій ліквідації із носа, відновленню носового дихання (Косаковський та співавт., 2018). В іншому дослідженні доведено високу ефективність і чудовий профіль безпеки Синудафену в лікуванні дітей з ГРС (Косаковський та співавт., 2019).

Капсули Синудафену рекомендовані пацієнтам віком >12 років; застосовуються по 1-2 капсули 1 р/день протягом 7-14 днів. Сироп Синудафен рекомендований дітям віком від 3 до 12 років у дозі 1 ч. л. (5 мл) 1 р/день упродовж 7-14 днів.

Протягом 3 міс (червень-серпень 2023 року) автор спостерігав за ефективністю і безпечністю Синудафену в 60 дітей віком від 3 до 12 років із ГРС як системної монотерапії. Пацієнтам не було призначено антибіотик, лише додатково – місцеве лікування (деконгестанти та промивання носа сольовим розчином). Попередні спостереження свідчать про те, що в хворих із перших днів лікування суттєво поліпшувалося носове дихання, полегшувалася евакуація виділень з носа,

зменшувався сухий кашель, покращувався загальний стан. Не спостерігалося жодних побічних ефектів за вживання Синудафену. Батьки відзначили

зручність застосування цього фітотерапевтичного сиропу (1 р/день), що, на мою думку, сприяє комплаєнсу та дотриманню рекомендацій лікаря.

Висновки

Хоча донині фітотерапію вважають доповнювальним напрямом лікування ГРС, вона ефективно зменшує тривалість симптомів і потребу в стандартному лікуванні. Рослинні компоненти широко застосовують за лікування ГРС, проте існує мало доказових досліджень їхньої ефективності. Синудафен містить комбінацію декількох рослинних компонентів, які підтримують нормальний функціональний стан придаткових

пазух носа, сприяють належному функціонуванню синусів і слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. Крім того, складові продукту допомагають підтримувати оптимальний стан імунної системи під час поширення застудних захворювань. Наявні дослідження свідчать про ефективність та високий профіль безпеки комплексних фітопрепаратів – вони зменшують тривалість хвороби і час лікування. Наявні випробування фітопрепаратів надають перспективні результати, тому користь рослинних ліків у лікуванні ГРС слід вивчати надалі в добре спланованих подальших дослідженнях.

СИНУДАФЕН

Нормалізує функціональний стан придаткових пазух носа!^{1,2}



100 мл



30 КАПСУЛ

6 екстрактів лікарських рослин^{1,2}



Від 3 до 12 років
1 чайна ложка (5 мл)
під час прийому їжі²



Від 12 років
1-2 капсули на добу
після їжі¹

Тривалість курсу від 7 до 14 днів або за рекомендацією лікаря^{1,2}



Окремим пунктом застосування екстракту листя андрографісу волотистого (Andrographis racunculata) позначено в EPOS 2020 року, де сказано про його значний позитивний вплив на симптоми гострого вірусного синуситу, ніяких серйозних побічних ефектів у відомих сьогодні дослідженнях виявлено не було.⁵

¹ – згідно інструкції до медичного застосування «Синудафен капсули» ² – згідно інструкції до медичного застосування «Синудафен для дітей» ³ – «ЗАСТОСУВАННЯ ОРИГІНАЛЬНОГО ПРОДУКТУ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ «СИНУДАФЕН» У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ: РЕЗУЛЬТАТИ ВІДКРИТОГО ПОРІВНЯЛЬНОГО ОБСЕРВАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ», Косаковський А.Л., Колоскова О.К. журнал «Педіатрія. Східна Європа», 2021, том 9, № 3
⁴ Рекламу дієтичних добавок. Не є лікарськими засобами. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Декларация про відповідність продукції «Синудафен сироп» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «15» грудня 2020 р. Декларация про відповідність продукції «Синудафен капсули» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «11» вересня 2020 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63, тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/ веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/06/2023/ДД/СДН/ПЛКТ/001

І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Застосування амброксолу у формі спрею для полегшення болю в горлі та вологого кашлю в реальних клінічних умовах

Погляд клінічного фармаколога



І.І. Князькова

Біль у горлі та вологий кашель є одними з найчастіших причин звернень пацієнтів різного віку до сімейного лікаря, а гострі респіраторні вірусні інфекції – вагомою проблемою охорони здоров'я в цілому світі. Під час лікування кашлю важливим завданням фармакотерапії є покращення мукоциліарного кліренсу, що реалізується за допомогою муколітиків, як-от амброксол.

Сухий кашель (непродуктивний) не супроводжується виділенням мокротиння. Найчастіше це іритативний кашель, зумовлений ураженням верхніх дихальних шляхів, стисненням головних бронхів, збільшеними лімфовузлами, потраплянням чужорідних тіл, інтерстиціальними захворюваннями легень, постназальним затіканням, хронічною серцевою недостатністю, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, застосуванням ліків.

Вологий кашель (продуктивний) супроводжується виділенням мокротиння. Найчастіше зумовлений ураженням нижніх дихальних шляхів. Зазвичай пов'язаний з розвитком вираженого запального процесу в бронхолегеновому дереві (хронічний бронхіт, бронхоектази, пневмонії, бронхіальна астма, абсцес легені, рак легені).

Для лікування вологого кашлю зазвичай використовують мукоактивні препарати, здатні впливати на бронхіальний секрет. Зокрема, вони забезпечують: відновлення мукоциліарного кліренсу; збільшення товщини золь-шару бронхіального секрету; зміну в'язкості та зменшення адгезивності гель-шару бронхіального секрету. Зазвичай вибір схеми лікування залежить від кількості мокротиння (рис. 1).

Клінічна фармакологія амброксолу

Сьогодні одним із найбільш вивчених мукоактивних засобів є амброксол (метаболіт бромгексину), який широко використовується для лікування гострих і хронічних респіраторних захворювань із 1978 року. Амброксол чинить низку фармакологічних ефектів, механізм розвитку деяких із них остаточно не з'ясований. **Секретолітичний ефект амброксолу** ґрунтується на його здатності деполімеризувати волокна кислих мукополісахаридів, водночас стимулюючи продукцію нейтральних мукополісахаридів. Своєю чергою, **мукокінетична дія** цього препарату полягає у безпосередньому впливі на вільні клітини епітелію дихальних шляхів із покращенням реологічних властивостей секрету та пришвидшення руху війок.

Наявність гідроксильної групи в паратранс-положенні циклогексильного кільця та видалення метильної групи надали амброксолу додаткових фармакологічних властивостей, включаючи стимуляцію вироблення сурфактанту пневмоцитами II типу. Сурфактанти діють як антиадгезивний фактор, зменшуючи адгезію слизу до стінки бронхів, покращуючи його

транспорт і забезпечуючи захист від інфекції, подразнювальних агентів.

Плейотропні ефекти амброксолу

Крім секретолітичної та мукокінетичної дії, амброксол має антиоксидантні властивості, які проявляються шляхом прямого поглинання, захисту від активних форм кисню; протизапальні властивості – пригніченням секреції лейкоцитами прозапальних медіаторів; місцевоанестезувальні – пригніченням нейронних натрієвих каналів, що спричиняє можливий протикашльовий ефект (Hu M.).

Завдяки збільшенню кількості речовин, які пригнічують реплікацію вірусів, впливають на структури бактеріальної біоплівки, включаючи імуноглобуліни А і G, амброксол також пов'язує із захисною дією проти вірусних і бактеріальних інфекцій дихальних шляхів (Yang B., Li F.). Водночас вважається, що амброксол підвищує концентрацію антибіотиків, зокрема амоксициліну, цефуроксиму й інших, у бронхолегеновому секреті та мокротинні.

Наразі все більший інтерес становить місцева знеболювальна дія амброксолу за рахунок впливу на трансепітеліальний транспорт Na, блокування проведення больового імпульсу по безмієлінових волокнах. При цьому не виникає пригнічення проведення імпульсу від смакових і тактильних рецепторів, тобто відсутнє відчуття оніміння.

Амброксол – секретолітичний засіб, що застосовується для лікування респіраторних захворювань, пов'язаних із в'язким або надмірним виділенням слизу.

Амброксол доступний у різних формах випуску, включаючи пастилки, внутрішньом'язові та внутрішньовенні розчини, сироп, гранули, таблетки, пероральні форми з уповільненим вивільненням, спреї та небулайзерні розчини.

Особливості інгаляційних лікарських форм:

- швидкість застосування;
- швидке настання терапевтичного ефекту;
- лікарський препарат не контактує з повітрям, вологою, світлом у балоні;
- точність дозування лікарського препарату (для дозованих форм);
- частина лікарського препарату ковтається, інша – розпилюється.

Форма спрею є оптимальним варіантом топічного засобу для лікування патологічних станів орофарингеальної ділянки, оскільки спреї забезпечують кращий доступ активної речовини до вогнищ запалення, ніж розсмоктування льодяника. Іншими перевагами спреїв є зручність і гнучкість режиму застосування, мала кількість допоміжних речовин і здатність розсіювати таку невелику кількість активної речовини, яка не запускає ковтальний рефлекс, відповідно, активна речовина протягом довшого часу зберігається на слизовій оболонці (de Mey C. et al., 2015). За результатами дослідження С. de Mey та співавт. (2015), відчутний знеболювальний ефект спрею амброксолу досягається вже через 15 хв після застосування та триває в межах 2 год.

У відкритому багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні L. Cheng і співавт. (2023) порівнювали ефективність і безпеку амброксолу гідрохлориду у формі спрею й розчину для перорального застосування. Встановлено, що середнє зниження сумарної бальної оцінки кашлю наприкінці курсу лікування в групі спрею становило 4,7±1,54, а в групі розчину – 4,2±1,62 бала (p=0,0005). Середня суб'єктивна оцінка інтенсивності кашлю за візуальною аналоговою шкалою в групі спрею знизилася на 5,7±2,09 бала, в групі розчину – на 5,2±2,04 (p=0,012). Водночас у групі спрею зафіксовано достовірне покращення якості життя та вищі показники прихильності до лікування (100 проти 81% у групі розчину; p<0,0001). Частота побічних ефектів у групі спрею виявилася меншою (1,33 проти 6,33% у групі розчину), хоча різниця не досягла рівня достовірності.

Крім кашлю, респіраторні інфекції часто характеризуються гарячкою, головним болем, загальним відчуттям утомлюваності та слабкості, утрудненням ковтання, сухістю, першінням, дискомфортом і болем у горлі (ENT Health, 2020). Хоча гострий біль у горлі на тлі вірусних фарингітів є самообмежувальним симптомом, який триває 2-4 дні, він значно погіршує якість

життя пацієнта, що виводить на провідні позиції у лікуванні адекватну, швидку, дієву та безпечну знеболювальну терапію. Слід зауважити, що своєчасне усунення болю в горлі дає змогу уникнути зайвих призначень антибіотиків (de Mey C. et al., 2015). Це важливо, оскільки 50-80% усіх таких болів мають вірусну причину й не потребують антибіотикотерапії (Wolfrod R.W. et al., 2020).

Обираючи спреї амброксолу, доцільно звернути увагу на дозування. Так, у багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні кумулятивна знеболювальна дія 2,5 та 5 мг амброксолу в одному струмені спрею була зіставна з такою плацебо, а от 10 мг забезпечували достовірне зниження інтенсивності болю. Пацієнти, які отримували дозу 10 мг амброксолу, рідше мали потребу у швидкому впорскуванні наступної дози: 52,8% та 65% учасників цієї групи вдруде застосували спреї через 4 та 5 год відповідно, натомість для групи плацебо ці показники склали 64,2% та 80,5%. Середній час до другого застосування препарату в групі 10 мг амброксолу становив 4,91±3,09 год, а в групі плацебо – 3,82±1,35 год. Також пацієнти групи 10 мг амброксолу протягом усього курсу лікування потребували меншої кількості доз препарату: 8,0±4,8 проти 9,3±5,2 в групі плацебо. Групи 2,5 та 5 мг не відрізнялися за цими показниками від контрольної групи (de Mey C. et al., 2015).

Нещодавно (березень-квітень 2023 р.) проведено вітчизняне багатоцентрове клінічне спостережіння спостереження, метою якого було постмаркетингове дослідження ефективності та безпеки спрею амброксолу в лікуванні вологого кашлю й полегшенні болю в горлі, а також задоволеності хворих цим лікуванням в умовах реальної клінічної практики.

Зокрема, в дослідженні брали участь такі лікарі-дослідники: Н.В. Паршин (комунальна міська поліклініка № 2, м. Львів); Я.О. Лемішко, Г.В. Стецюра (комунальна міська клінічна поліклініка № 5, м. Львів); Л.В. Антоноук, Ратнівська МЛ (Волинська обл.); М.А. Губернатор (сімейний лікар, амбулаторія № 1 ЦПМСД № 16 КУ, м. Одеса); Н.І. Зеленцова, отоларинголог («Меделіта МЦ», м. Одеса); Л.Ф. Іскра (сімейний лікар, амбулаторія ЗПСМ № 2 ЦПМСД № 12, м. Одеса); В.М. Ладанова (сімейний лікар, амбулаторія ЗПСМ № 2 ЦПМСД № 5, м. Одеса); Е.Г. Нейвірт (отоларинголог, МКЛ № 1 КУ, м. Одеса); А.І. Петрук (отоларинголог, ЦПМСД № 16 КУ, м. Одеса); Т.В. Петровська (сімейний лікар, амбулаторія ЗПСМ № 2 ЦПМСД № 5, м. Одеса); Л.М. Грозна (амбулаторія ЦПМСД Смілянської міської ради КЗ, м. Сміла); В.А. Орел (Черкаський міський ЦПМСД КНП № 3, м. Черкаси); В.А. Атаманова (міська поліклініка № 4, м. Хмельницький).

Критеріями включення в дослідження були відповідні скарги та клінічна картина, за наявності яких лікар ухвалював рішення призначити амброксол у формі спрею (Респікс Спрей, «Ай Ті Сі Фарма С.р.л.», Італія).

Критерії виключення: вік <12 років (за умови призначення препарату Респікс Спрей щодо вологого кашлю) та вік <18 років і >60 років (за призначення препарату Респікс Спрей щодо болю в горлі), вагітність, лактація, печінкова та/або ниркова недостатність, анамністичні дані про алергічні реакції на амброксол чи будь-які допоміжні речовини, що входять до складу препарату.

Засіб призначається в стандартних дозах. Зокрема, при застосуванні з метою лікування гострих і хронічних бронхолегенових захворювань, що супроводжуються порушенням утворення та виведення слизу, в дорослих і дітей віком >12 років стандартна доза становить по 3 струмені спрею 3 р/добу, що відповідає 90 мг амброксолу, а за використання для полегшення виразного болю в горлі в разі неускладнених респіраторних захворювань у дорослих – по 3 струмені спрею 4 р/добу, що дорівнює 120 мг амброксолу гідрохлориду. Тривалість лікування при застосуванні щодо болю в горлі складала не більше ніж 3 дні, за використання щодо вологого кашлю – не більше ніж 4-5 днів, але за потреби й після повторної консультації лікаря тривалість лікування могла бути подовжена до 14 днів.

Після закінчення лікування проводився очний або телефонний контроль стану пацієнта, під час якого учасникам пропонували визначити одну із трьох характеристик препарату (швидкість початку дії, тривалість ефекту після застосування або зручність у використанні), яку вони вважають головною перевагою досліджуваного препарату, а також оцінити загальну задоволеність від використання препарату за шкалою від 0 до 10,

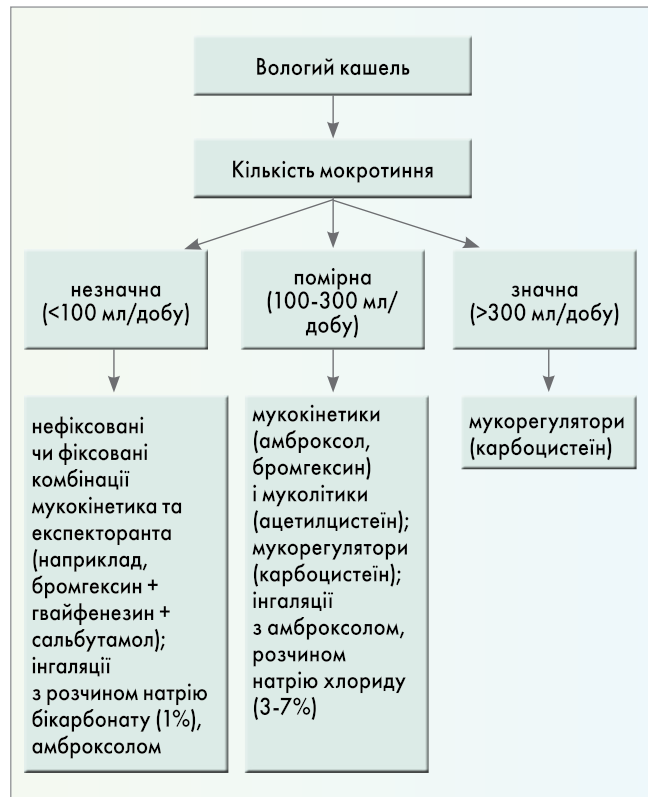


Рис. 1. Алгоритм лікування за вологого кашлю

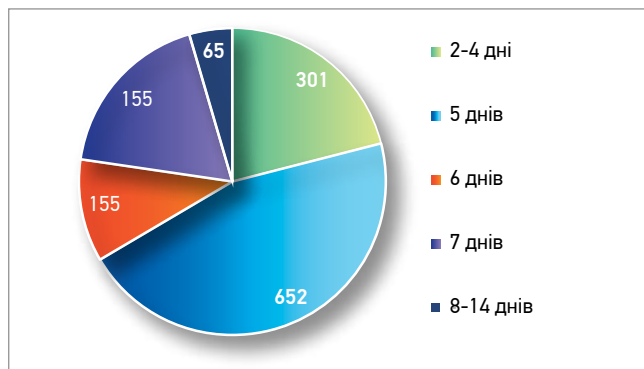


Рис. 3. Тривалість використання Респікс Спрею (за кількістю пацієнтів)



Рис. 4. Головні переваги Респікс Спрею (за кількістю пацієнтів, які визнали перелічені переваги головними)

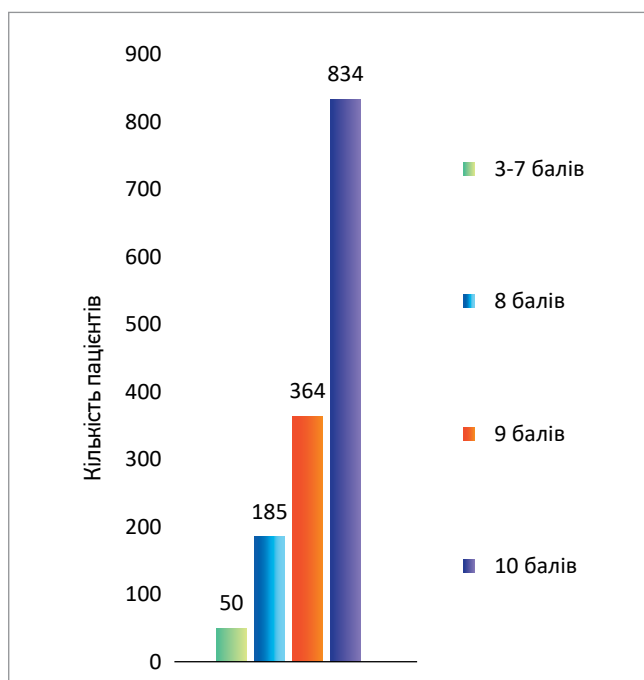


Рис. 5. Оцінка задоволеності пацієнтів лікуванням Респікс Спреєм

де 0 – абсолютна незадоволеність і повна відсутність ефекту, 10 – абсолютна задоволеність, виражений швидкий ефект.

Усього опрацьовано відповіді 1433 хворих віком від 12 до 81 року із 14 областей України (Вінницька – 95 осіб, Волинська – 100, Дніпропетровська – 130, Житомирська – 49, Запорізька – 51, Івано-Франківська – 1, Київська – 203, Кіровоградська – 131, Львівська – 107, Одеська – 277, Рівненська – 100, Хмельницька – 95, Черкаська – 40, Чернігівська – 54).

Одночасно на кашель і біль у горлі скаржилися 804 пацієнти (56,10%), лише на біль у горлі – 295 (20,59%), тільки на кашель – 327 (22,82%); у 7 осіб (0,49%) спостерігалися інші скарги (задишка, підвищення температури тіла, слабкість тощо) (рис. 2).

Тривалість лікування становила від 2 до 14 днів, найбільша кількість учасників (45,50%) застосовувала препарат упродовж 5 днів (рис. 3). Ці дані дещо відрізняються від ґрунтового дослідження різнодозових спреїв амброксолу, проведеного С. de Mey і співавт. (2015), у якому середня тривалість лікування становила 2,2±0,8 дня. Така відмінність може бути наслідком ретельного відбору пацієнтів для рандомізованих контрольованих клінічних випробувань, що значно відрізняє їх від загальної різноорідної популяції в умовах досліджень реальної клінічної практики.

Побічні ефекти при використанні Респікс Спрею спостерігалися дуже рідко. Жодних несприятливих побічних дій не було зафіксовано в 1351 пацієнта (94,27%), незначними вони були в 75 осіб (5,24%), а виразними й такими, що потребували скасування препарату, – лише в 7 учасників (0,49%). Це приблизно відповідає результатам інших авторів, у дослідженні яких кількість побічних ефектів для аналогічної дози амброксолу в спреї складала 10,6%, а серйозних побічних явищ, котрі потребували відміни препарату, не спостерігалося (de Mey S. et al., 2015).

Під час оцінки **характеристик препарату** швидкість початку дії на перше місце винесли 800 (55,83%) учасників, тривалість ефекту після застосування – 325 (22,68%), зручність у використанні – 282 (19,68%). Ще 26 (1,81%) учасників не змогли виділити основної переваги серед трьох зазначених ознак Респікс Спрею й назвали головними дві чи всі три характеристики (рис. 4). Один з учасників додатково наголосив на такій перевазі, як висока безпечність застосування препарату, оскільки мав тяжке фонове захворювання (волосатоклітинний лейкоз). Швидкість

початку дії складно переоцінити, оскільки больовий синдром при фарингітах може бути дуже сильним; пацієнти із тривалим болем нерідко тиснуть на лікаря, вимагаючи призначення антибіотиків, що суперечить правилам раціонального застосування цих засобів (van Driel M.L. et al., 2006).

Загальна задоволеність хворих лікуванням виявилася високою. Максимальну оцінку (10 балів) застосуванню Респікс Спрею поставили 834 пацієнти (58,20%), 9 балів – 364 учасники (25,40%), 8 балів – 185 (12,90%), а ≤7 балів – лише 50 осіб (3,50%) (рис. 5). Вивчення задоволеності пацієнтів лікуванням активно проводиться з 1990-х рр. і в наш час стало невідомою складовою оцінки якості надання медичних послуг (Aerlyn G.D., Paul P.L., 2003). Вважається, що позитивне сприйняття хворим медичної допомоги (призначеного препарату, умов медичного закладу

тощо) прямо корелює з його прихильністю до лікування, отже, результатом терапевтичного втручання. Отримані високі показники задоволеності пацієнтів лікуванням Респікс Спреєм є предикторами хорошої прихильності до цього лікарського засобу.

Загалом висока задоволеність пацієнтів Респікс Спреєм при застосуванні в реальних клінічних умовах свідчить про його ефективність і безпечність в усуненні болю в горлі та полегшенні вологого кашлю, що відповідає результатам дослідження С. de Mey та співавт. (2015).

Наприкінці дослідження лікарі-дослідники оцінили ефективність спрею амброксолу в дозі 10 мг як у 1,548 раза вищу, ніж ефективність плацебо, а пацієнти-учасники – як у 1,745 раза вищу. Для менших доз амброксолу цих переваг зафіксовано не було.

Висновки

Спрей амброксолу реалізує водночас муколітичну та місцеву анестезувальну дію, що зумовлює доцільність його застосування як із метою полегшення вологого кашлю, так і для зменшення болю в горлі. За даними літератури, оптимальною дозою амброксолу для топичного застосування є 10 мг на одне впрорскування. Використання в умовах реальної клінічної практики за участю 1433 пацієнтів виявило таке: амброксол у формі спрею (Респікс Спрей) ефективно полегшує кашель та усуває біль у горлі, про що свідчить висока задоволеність хворих лікуванням (96,51% учасників дослідження оцінили свою задоволеність Респікс Спреєм у 8-10 балів за 10-бальною шкалою). Респікс Спрей добре переноситься: не було виявлено жодних побічних ефектів у 94,27% учасників, у 5,24% вони були незначними, а скасування призначеного препарату потребували лише 0,49% осіб. Ключові переваги Респікс Спрею: висока швидкість початку дії, значна тривалість ефекту після застосування та зручність у використанні, причому для більшості пацієнтів головною перевагою виявився швидкий ефект. Отже, отримані результати обґрунтовують доцільність включення Респікс Спрею до комплексного лікування гострих і хронічних бронхолегеневих захворювань, що супроводжуються порушенням утворення та виведення слизу, а також симптоматичного лікування болю в горлі. В обсерваційному дослідженні в умовах реальної клінічної практики Респікс Спрей продемонстрував відмінні показники безпеки та високий рівень задоволеності пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

РЕСПИКС® СПРЕЙ

ЄДИНИЙ В УКРАЇНІ
інноваційний
5% розчин
амброксолу
у вигляді
дозованого спрею!

- **Забезпечує подвійну дію для полегшення вологого кашлю та болю в горлі**

- **Полегшення кашлю у середньому проявляється через 30 хв та триває 6–12 годин залежно від застосованої дози¹**

- **Зменшення болю в горлі через 15 хв після застосування, тривалістю до 3 годин²**



**Амброксолу гідрохлорид 5%
1 струмінь =
0,2 мл розчину =
10 мг амброксолу**

**Стандартна доза для дітей від 12 років та дорослих:
3 струмені x 3 рази на добу**

РЕСПИКС® СПРЕЙ

призначай — кашель та біль в горлі долай!

¹Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Респікс® Спрей.
²S. de Mey and other. Efficacy and Safety of an Oral Ambroxol Spray in the Treatment of Acute Uncomplicated Sore Throat/Drug Res (Stuttg). 2015 Dec; 65(12): 658–67.
 Респікс® Спрей Р.П. УА/12305/01/01
 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ УСТАНОВ, ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ.

ORGANOSYN

Міжнародне дослідження тягара алергічних захворювань і роль біластину серед сучасних варіантів лікування

Алергічний ринокон'юнктивіт (АРК), який уражає 10-40% людей у всьому світі [1], і хронічна кропив'янка (ХК), поширеність якої становить 0,6-1,5% [2], є значним тягарем для пацієнтів, їхніх родин і суспільства. Враховуючи роль гістаміну в розвитку АРК та кропив'янки, H₁-антигістамінні препарати (АГП) є засобами першої лінії [2, 17, 18].

Біластин є найновішим серед розроблених H₁-АГП. Це потужний і високоселективний пероральний H₁-антагоніст другого покоління з довгим перебуванням на рецепторах, що може пояснити його тривалу дію [24, 25]. При цьому біластин має мінімальну здатність до взаємодії з H₁-рецепторами в центральній нервовій системі, подібну до плацебо, в результаті чого його класифікують як антигістамінний засіб, що не проникає в мозок [22]. Це обмежує можливість седативності, порушення когнітивних функцій, продуктивності та здатності керувати автомобілем, а також посилення дії алкоголю [26, 27]. На відміну від H₁-АГП першого покоління біластин не виявляє антихолінергічної [28] або кардіотоксичної дії [29, 30]. Біластин швидко всмоктується після перорального прийому [31] і внаслідок механізму активного поглинання має швидкий початок і більшу тривалість дії, ніж фексофенадин, дезлоратадин і рупатадин [26, 32]. Він має низький потенціал метаболічної взаємодії з іншими ліками, оскільки суттєво не взаємодіє з ферментами CYP [27, 33]. Біластин не піддається значному метаболізму, тому корекція дози не потрібна пацієнтам із порушенням функції нирок або печінки [34-36], а також пацієнтам похилого віку [37].

Мета дослідження – визначити роль біластину в симптоматичному лікуванні АРК (сезонних і цілорічних) і кропив'янки в пацієнтів різного віку.

МЕТОДИ

50 спеціалістів із 17 країн (Бразилія, Корея, Куба, Франція, Німеччина, Велика Британія, Греція, Угорщина, Італія, Нідерланди, Перу, Польща, Словенія, Іспанія, Туреччина, Об'єднані Арабські Емірати, США) було відібрано на підставі їхнього клінічного й наукового досвіду в галузі АРК і ХК та запрошено як членів експертної групи до участі в онлайн-голосуванні.

Загалом експерти склали 27 тверджень на основі особистого клінічного досвіду та відповідно до найбільш релевантної й оновленої літератури за трьома основними темами:

1) тягар АРК та кропив'янки, їхній вплив на якість життя;

2) сучасні варіанти лікування ринокон'юнктивіту та кропив'янки, незадоволені потреби;

3) особливості біластину серед АГП другого покоління.

Сформульовані твердження були завантажені на спеціальну онлайн-платформу для голосування за 5-бальною шкалою Лайкерта (1 – зовсім не згоден; 2 – не згоден; 3 – не визначився; 4 – згоден; 5 – повністю згоден). Відповідно до найчастіше використовуваного дельфійського методу консенсус визначався, коли досягалася принаймні 80% згоди, тобто 80% експертів були згодні або повністю згодні.

Ця публікація містить 15 тверджень, які охоплювали такі теми: 1) АРК та кропив'янка, їхній шкідливий вплив на якість життя, сон і повсякденну діяльність, включаючи роботу й успішність у школі (твердження 1-3); 2) поточні варіанти лікування (включаючи H₁-АГП першого та другого покоління) і незадоволені потреби (твердження 4-8); 3) характеристики біластину (твердження 13a, 13b, 14, 21-24).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Тягар хвороби

Твердження 1. Значна поширеність алергічного риніту та кропив'янки серед дорослих, людей похилого віку й дітей має важливі фінансові наслідки для систем охорони здоров'я й суспільства через негативний вплив на фізичну, психологічну, соціальну, освітню та трудову діяльність пацієнтів – 50 респондентів, 98% згодні (70% повністю згодні).

Твердження 2. Алергічний риніт і ХК негативно впливають на якість життя, сон і повсякденну активність пацієнтів, включаючи продуктивність праці – 49 респондентів, 98% згодні (84% повністю згодні).

Твердження 3. Симптоми алергії часто заважають дитині брати участь у повсякденній діяльності та порушують нормальний режим сну, спричиняючи емоційний стрес і негативно впливаючи на навчання та пізнання – 50 респондентів, 98% згодні (71% повністю згодні).

Лікування

Твердження 4. АГП першого покоління пов'язані з такими побічними ефектами, як седативність та зниження

психомоторних і когнітивних функцій, що може погіршити навчання та знизити ефективність роботи – 50 респондентів, 98% згодні (80% повністю згодні).

Твердження 5. За прийому на ніч H₁-АГП першого покоління збільшують затримку до початку та скорочують тривалість швидкого сну, спричиняючи погіршення уваги, пильності, робочої пам'яті та сенсорно-моторної діяльності наступного дня, також як наслідок їх тривалого напіврозпаду – 49 респондентів, 90% згодні (47% повністю згодні).

Твердження 6. На відміну від H₁-АГП першого покоління, сучасні H₁-АГП другого покоління зумовлюють менший або мінімальний седативний ефект, не мають антихолінергічних ефектів і рекомендуються як варіанти лікування першої лінії для пацієнтів з алергічним ринітом і кропив'янкою – 49 респондентів, 94% згодні (69% повністю згодні).

Твердження 7. Зниження здатності до навчання в дітей і низька успішність у підлітків, пов'язані з алергічними захворюваннями, можуть погіршуватися H₁-АГП першого покоління – 49 респондентів, 98% згодні (59% повністю згодні).

Твердження 8. У літніх пацієнтів важливо уникати препаратів, які можуть зумовлювати сплутаність свідомості або седативність/сонливість, а також тих, що впливають на холінергічну систему та посилюють деменцію, як-от H₁-АГП першого покоління – 49 респондентів, 94% згодні (61% повністю згодні).

Біластин

Твердження 13a. Біластин є високоселективним пероральним H₁-АГП зі швидким початком і значною тривалістю дії – 48 респондентів, 96% згодні (65% повністю згодні).

Коментар. Фармакологічні властивості біластину, включаючи швидкий початок і тривалість ефекту, добре відомі. Тривалий час перебування на H₁-рецепторі призводить до тривалого антагонізму рецепторів, із показником інгібування 60-70% через 24 год після прийому дози. Біластин відповідає більшості вимог до ідеального перорального H₁-АГП згідно з рекомендаціями EAACI/ARIA [21].

Твердження 13b. Біластин має низьку схильність до взаємодій

з іншими лікарськими засобами, оскільки він не взаємодіє значною мірою з ферментною системою CYP і не зазнає значного метаболізму в організмі людини; це сприяє добрій переносимості препарату – 48 респондентів, 96% згодні (58% повністю згодні).

Коментар. Інгібіторні ефекти біластину *in vitro* оцінювали на 12 мембранних транспортерах людини, які вважаються клінічно значущими. Серед 12 досліджених транспортерів було виявлено лише незначне інгібування біластином MDR1, OATP2B1 та OCT1, тоді як інгібування решти транспортерів не спостерігалося. Крім того, біластин не є субстратом, тому на нього не впливає інгібування BCRP, OAT1, OAT3 або OCT2 людини [26]. Також біластин не метаболізується ферментною системою цитохрому P450 (CYP), що пояснює низьку схильність до взаємодії з іншими ліками, які знешкоджуються цим шляхом [33].

Твердження 14. Біластин у дозі 20 мг демонструє один із найнижчих показників зайнятості мозкових гістамінових H₁-рецепторів порівняно з іншими антигістамінними препаратами. Із цієї причини він має низьку схильність впливати на когнітивні функції чи здатність керувати автомобілем, і було продемонстровано, що він не потенціює вплив алкоголю чи лоразепаму – 48 респондентів, 94% згодні (61% повністю згодні).

Коментар. Показник зайнятості церебральних H₁-рецепторів (H₁RO) біластину є одним із найнижчих серед H₁-АГП першого та другого покоління [55], через що біластин класифікують як антигістамінний засіб, позбавлений здатності проникати в мозок [22]. Одноразова пероральна доза біластину 20 мг виявила мінімальний H₁RO і не спричинила суб'єктивної седативності чи об'єктивного порушення психомоторної діяльності, таким чином задовольняючи найбільш релевантним критеріям неседативного АГП [23]. У дорослих пацієнтів біластин продемонстрував мінімальний вплив на психомоторну працездатність і не посилював вплив алкоголю чи лоразепаму на центральну нервову систему [34, 56]. Біластин у дозі 20 мг не змінював здатності керувати автомобілем у здорових добровольців [57, 58].

Твердження 21. Схвалення біластину на підставі даних Плану педіатричних досліджень відповідно до нормативних актів ЄС буде актуальним, коли йдеться про вибір

лікування дітей з алергічним ринітом та/або кропив'янкою – 48 респондентів, 96% згодні (69% повністю згодні).

Коментар. У рамках основної програми клінічної розробки біластину клінічні випробування в лікуванні цілорічного та сезонного АРК або кропив'янки включали 198 пацієнтів віком від 12 до 18 років, з яких 81 отримували біластин у дозі 20 мг, а 68 пацієнтів отримували його протягом 12 міс [59]. Біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу виявився ефективним і добре переносився в цій віковій групі, тому препарат спочатку було схвалено для дорослих і підлітків віком від 12 років [34]. Нещодавно було опубліковано результати нових досліджень згідно з Планом педіатричних досліджень біластину, схваленого Педіатричним комітетом Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА), включаючи педіатричне фармакокінетичне дослідження [60, 61] і міжнародне подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з оцінкою безпеки та переносимості [8]. Обидва дослідження проведено в дітей віком від 2 до 12 років; на основі цих нових даних біластин було схвалено для застосування також у дітей віком від 6 до 11 років (із масою тіла ≥ 20 кг).

Окрім результатів клінічних випробувань, зростає реальна кількість доказів користі біластину в лікуванні АРК та кропив'янки в дітей, що підтверджує профіль ефективності та безпеки, продемонстрований у повсякденній клінічній практиці [65].

Твердження 22. Біластин у дозі 10 мг чинив ефект, подібний до плацебо, в чотирьох доменах Опитувальника дитячого сну в дітей з алергічним ринітом і кропив'янкою, що робить цей препарат придатним для лікування дітей, які відвідують школу, з потенційним сприятливим впливом на успішність, пізнавальну діяльність і поведінку – 48 респондентів, 96% згодні (50% повністю згодні).

Коментар. Згідно з фармакологічними даними та клінічними дослідженнями біластин має дуже низький ризик спричинити сонливість, що робить цей препарат придатним для лікування дітей, які відвідують школу [8, 23, 66].

Твердження 23. Завдяки добрій переносимості та низькому ризику взаємодій неседативному H_1 -АГП біластину другого покоління слід віддавати перевагу при лікуванні літніх пацієнтів з алергічними розладами, які часто отримують комплексну фармакологічну терапію супутніх захворювань – 48 респондентів, 92% згодні (56% повністю згодні).

Коментар. Нещодавнє проспективне обсерваційне дослідження в умовах реальної практики оцінювало профіль безпеки в 146 пацієнтів віком ≥ 65 років із кропив'янкою

та/або АРК, яким призначали біластин і спостерігали протягом 3 міс (середній вік – $74,8 \pm 6,6$ року) [67]. Це дослідження показало сприятливий профіль безпеки та низьку частоту побічних ефектів біластину в дозі 20 мг 1 раз на день у літніх пацієнтів [67].

Твердження 24. Завдяки своїм властивостям біластин можна вважати привабливим варіантом для лікування пацієнтів з АРК або кропив'янкою різного віку, від дитячого шкільного віку до пацієнтів похилого

віку. Біластин допомагає протидіяти згубному впливу, який можуть чинити алергічні захворювання на якість життя пацієнтів, пов'язану зі здоров'ям – 48 респондентів, 96% згодні (71% повністю згодні).

У підсумку відсутність у біластину седативного потенціалу дозволяє тривалий прийом без погіршення продуктивності та здатності до навчання в дітей [10], тоді як низька схильність до взаємодії між ліками робить його цінним вибором для літніх пацієнтів

[26, 33]. Це підтверджує центральну роль біластину в лікуванні алергічних захворювань, спрямованому на зменшення тягаря захворювання та покращення якості життя в пацієнтів будь-якого віку.

Джерело й оригінальний список літератури:
Church M.K., Canonica G.W., Kuna P., et al.: Delphi Study Group. An international Delphi study on the burden of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria and the role of bilastine among current treatment options. Expert Rev. Clin. Immunol. 2023 Jul-Dec; 19 (7): 813-820. doi: 10.1080/1744666X.2023.2214729.

Переклад з англ. Ігор Петренко





НИКСАР®

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



від 6 до 11 років¹

1 таблетка НА ДОБУ 20 мг²



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 спеціаліста в галузі охорони здоров'я «Ніксар». Склад: 1 таблетка містить біластин 20 мг. **Фармакологічна група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X21. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти віком від 12 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до даного речовини біластину, або до будь-якого з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідиопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виявили приблизно з такою ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8% відповідно). Найбільш поширеними побічними ефектами, зазначеними в інструкції для медичного застосування препарату **Спосіб застосування та дозування.** Дорослі та діти віком від 12 років: 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середнім або тяжким порушенням функції нирок біластин одночасно з антибіотиками ринітокон'юнктивіту застосовувати не слід. Будь-яка інструкція про лікарський засіб та ознайомлення з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату **Виробник.** Менаріні Фарма С.р.л. **Місцезнаходження.** Рейнцелдергарс 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. В Україні: Київ, вулиця Миколаївська, 29. Тел: (044) 494 31 88.

Ніксар® 10 мг. Склад: 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 10 мг. **Фармакологічна 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 даного речовини біластину, або до будь-якого з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Відомі дані 0-11 років, у яких спостерігали побічні реакції, подібні до тих, що спостерігали в ході клінічних досліджень біластину в дозі 20 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження. Пацієнтам із порушеннями функцій нирок слід уникати одночасного застосування біластину та антибіотиків ринітокон'юнктивіту. Будь-яка інструкція про лікарський засіб та ознайомлення з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату **Виробник.** Менаріні Фарма С.р.л. **Місцезнаходження.** В Україні: Київ, вулиця Миколаївська, 29. Тел: (044) 494 31 88.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджено Наказом МОЗ від 14.05.2022 №884-Р/П. УА/13866/02/01. ² Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68-Р/П. УА/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.

Україна, Київ, вулиця Миколаївська, 29. Тел: (044) 494 31 88.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні
М. Київ, вул. Берестейська, 29. Тел: (044) 494 31 88.





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

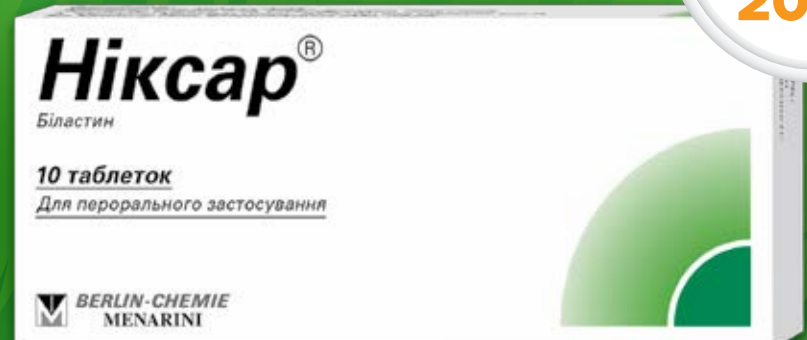


1
таблетка
НА ДОБУ
10 мг¹

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 біластину 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 ідиопатичної 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 P-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. Місцезаходження. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Взя Каміло ді Пале, 67100 Л'Акваля (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № УА/13866/01/01.

Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 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 ідиопатичної 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 з масою тіла не менше 20 кг, 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірними або тяжкими порушеннями функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів P-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. Місцезаходження. Взя Каміло ді Пале, 67100 Л'Акваля (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р.П. УА/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджено Наказом МОЗ від 16.05.2022 №814 Р.П. УА/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № УА/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**