



Здоров'я України

Здоров'я нації – добробут держави

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

№ 16 (552) 2023 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Кандидат медичних наук
Юрій Фломін

Нове у світовій
інсультології



Читайте в рубриці **Невро, Психо**
на сторінці **10**

Доктор медичних наук, професор
Юлія Дєєва

Сучасні аспекти
діагностики та лікування
риніту



Читайте на сторінці **47**

Доктор медичних наук, професор
Юрій Сіренко

Судинна система голови та серця:
чи є відмінності?
Профілактика серцево-судинних
катастроф



Читайте в рубриці **Кардіологія**
на сторінці **26**



ЮВЕЛІРНЕ ВІДНОВЛЕННЯ МОЗКУ



Міжнародне непатентоване найменування: **citicoline***
Показання*: інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, 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 компонентів препарату, підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції***: побічні реакції виникають дуже рідко (< 1/10000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової системи: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: озноб, зміни у місці введення. **Особливості застосування для ін'єкційних форм**: у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньочерепного введення 30 краплів.
Особливості застосування для пероральних форм: пацієнти зі складовим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (зазвичай сповільненого типу). **Виробники***: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139) — Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8) — Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування.
*Наведено для ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформація наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена у інструкціях для медичного застосування зазначених лікарських засобів. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. РП.: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02 необмежений з 09.03.2017; UA/12114/02/01 необмежений з 15.02.2017; UA/13305/01/01 необмежений з 10.08.2018 р. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 06.09.2023 р.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГОРЛА – ЦЕЛІСТА® СПРЕЙ ТА ЦЕЛІСТА® ДУО



КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ЦЕЛІСТА® СПРЕЙ + ЦЕЛІСТА® ДУО

(Мірамістин)

(Деквалінію хлорид +
Дибукіаїну гідрохлорид)

✓ Значне поліпшення
вже на 2-й день лікування¹;

✓ Відновлення
мікробіоценозу¹

1. Гавриленко Ю.В., Калита І.М., Білецька М.А. Клініко-лабораторна ефективність комплексного лікування гострого тонзилофарингіту в дітей і дорослих. Медична газета "Здоров'я України". 2023. № 16 (552).

ІНФОРМАЦІЯ, ЗАЗНАЧЕНА В ДАНОМУ МАКЕТІ, ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

Ю.В. Гавриленко, д.м.н., професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ;
І.М. Калита, М.А. Білецька, Медичний центр «Добробут», м. Київ

Клініко-лабораторна ефективність комплексного лікування гострого тонзилофарингіту в дітей і дорослих

Гострі запальні захворювання ротової частини глотки є дуже поширеними серед населення та становлять близько 30% у структурі патології верхніх дихальних шляхів. Хворі цього профілю становлять значну частку амбулаторної практики як отоларингологічного, так і педіатричного й терапевтичного профілю [4].



Ю.В. Гавриленко

Біль у горлі є одним із перших і провідних симптомів гострих респіраторних захворювань, серед яких найпоширенішим є гострий тонзилофарингіт (ГТФ) [3, 5]. Слід зазначити, що тонзилофарингіт передбачає одночасне ураження тканини глотки та піднебінних мигдаликів (ПМ). Серед діагнозів, які найчастіше встановлюють оториноларингологи, це захворювання відзначається приблизно у 20% випадків (за даними Medical Data Management).

Результати численних наукових досліджень, що ґрунтуються на принципах доказової медицини, свідчать про необхідність уникати застосування антибіотиків у разі ГТФ нестрептококової етіології [6-8]. Симптоматичне лікування таких пацієнтів рекомендовано як терапію першої лінії, антибіотики мають залишатися в резерві для хворих насамперед із високим ризиком розвитку ускладнень.

У зв'язку із цим значний клінічний інтерес для лікарів-практиків становить можливість комплексного застосування препаратів Целіста Спрей і Целіста Дуо, які мають потужну протизапальну, антисептичну й імуномодулювальну дію, навіть у групах ризику [1, 2]. Поєднання двох різних антисептиків дає змогу використати силу двох механізмів дії, що посилює ефективність протимікробної терапії топічними антисептиками. Крім того, Целіста у формі спрею допомагає значно збільшити площу контакту антисептика, дістатися важкодоступних місць (у лакунах і криптах мигдаликів), чого не просто досягнути тільки при розсмоктуванні таблеток або льодяників.

Метою цього клінічного дослідження було оцінювання клініко-лабораторної ефективності комплексної терапії препаратами Целіста Спрей і Целіста Дуо виробництва компанії «Дарниця» при лікуванні дітей і дорослих із ГТФ.

Матеріали та методи

Клініко-лабораторні дослідження хворих було проведено на клінічній базі кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Протягом першої половини 2023 року було обстежено 40 хворих із ГТФ, які були розподілені за віком на дві групи спостереження. До першої групи (Г-1) входили діти від 4 до 12 років; основна терапія: Целіста Спрей – 1-разове натискання 3-4 рази на добу для дітей віком 4-6 років

і 2-разове натискання 3-4 рази на добу для дітей віком 7-12 років; Целіста Дуо – по 1 таблетці що 3 год, після зменшення симптомів запалення – по 1 таблетці що 4 год протягом 5-7 днів. Хлопчиків було 11, дівчаток – 9, середній вік – 6,5±0,4 року. Середня тривалість перебігу ГТФ – 5,2±0,3.

Другу групу (Г-2) становили пацієнти віком від 15 років; основна терапія: Целіста Спрей – 3-4-разове натискання 3-4 рази на добу; Целіста Дуо – по 1 таблетці що 2 год, після зменшення симптомів запалення – по 1 таблетці що 4 год протягом 5-7 днів. Хлопчиків було 12, дівчаток – 8, середній вік – 16,8±0,7 року. Середня тривалість перебігу ГТФ – 5,4±0,4.

Ефективність проведеної терапії оцінювалася за зменшенням виразності клінічних проявів захворювання, а також за динамікою даних бактеріологічного та цитологічного досліджень із ПМ.

Переносимість препаратів оцінювалася на підставі суб'єктивних відчуттів, про які повідомляли пацієнти, а також об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування. Враховувалися динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення й характер побічних реакцій у хворих після застосування препаратів.

Дослідження передбачало два етапи: скринінг (період набору пацієнтів) і період лікування (5-7 днів). Для обстеження хворих було використано такі клінічні та лабораторні методи:

- збір суб'єктивних скарг пацієнтів (біль/сухість/пирхота в горлі);
- об'єктивне обстеження – орофарингоскопія (ступінь гіперемії, набряк, зернистість слизової оболонки, наявність і характер патологічного вмісту в мигдаликах).

Виразність показників у балах оцінювали відповідно до такої шкали: 0 – відсутність ознаки, 1 – помірний ступінь, 2 – середній ступінь, 3 – сильний ступінь.

Мікробіологічні та цитологічні дослідження з ПМ виконували згідно з чинними нормативними документами за загальноприйнятими методиками. Кількісну оцінку мікробіоценозу встановлювали за показниками пенетрантності, популяційного рівня бактерій при підрахунку колонієутворювальних одиниць в 1 г матеріалу (lg КУО/г). Мікроорганізми ідентифікували за біохімічними властивостями до рівня роду або виду з міжнародного визначення бактерій Берджи.

Статистичну обробку матеріалу здійснювали з використанням методу кутового перетворення за Фішером.

Результати дослідження

Під час об'єктивного обстеження хворих на ГТФ такі симптоми, як гіперемія, набряк ПМ, зернистість слизової оболонки задньої стінки глотки, в перший день лікування спостерігалися в переважній більшості пацієнтів. Дані клінічної картини ГТФ у дітей групи спостереження до та після лікування представлено в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1. Дані фарингоскопії дітей із Г-1, хворих на ГТФ, до та після лікування

Клінічні ознаки ГТФ	Група спостереження 1 (n=20)	
	До лікування	Після лікування
Гіперемія ПМ і слизової оболонки задньої стінки глотки	2,72±0,06	0,54±0,05*
Набряк ПМ і слизової оболонки задньої стінки глотки	2,44±0,03	0,61±0,04*
Зернистість слизової оболонки задньої стінки глотки	2,12±0,07	0,82±0,03*

Примітка: * p<0,05 – різниця до та після лікування достовірна.

Таблиця 2. Дані фарингоскопії дітей із Г-2, хворих на ГТФ, до та після лікування

Клінічні ознаки ГТФ	Група спостереження 2 (n=20)	
	До лікування	Після лікування
Гіперемія ПМ і слизової оболонки задньої стінки глотки	2,82±0,08	0,62±0,04*
Набряк ПМ і слизової оболонки задньої стінки глотки	2,38±0,06	0,53±0,07*
Зернистість слизової оболонки задньої стінки глотки	2,33±0,07	0,91±0,04*

Примітка: * p<0,05 – різниця до та після лікування достовірна.

Результати аналізу виразності суб'єктивних скарг пацієнтів із ГТФ, яку було оцінено в балах до та після проведеного лікування, представлено в таблицях 3 та 4.

Таблиця 3. Суб'єктивні скарги дітей із Г-1, хворих на ГТФ, до та після лікування

Скарги хворих на ГТФ	Група спостереження 1 (n=20)	
	До лікування	Після лікування
Біль у горлі	2,84±0,06	0,32±0,05*
Відчуття сухості в горлі	2,32±0,08	0,41±0,03*
Пирхота в горлі	2,12±0,04	0,33±0,04*

Примітка: * p<0,05 – різниця до та після лікування достовірна.

Продовження на стор. 4.

Клініко-лабораторна ефективність комплексного лікування гострого тонзилофарингіту в дітей і дорослих

Продовження. Початок на стор. 3.

Таблиця 4. Суб'єктивні скарги дітей із Г-2, хворих на ГТФ, до та після лікування

Скарги хворих на ГТФ	Група спостереження 2 (n=20)	
	До лікування	Після лікування
Біль у горлі	2,91±0,03	0,42±0,04*
Відчуття сухості в горлі	2,32±0,06	0,34±0,05*
Пирхота в горлі	2,47±0,05	0,24±0,06*

Примітка: * p<0,05 – різниця до та після лікування достовірна.

За результатами клінічного спостереження пацієнтів, гіперемія ПМ і слизової оболонки задньої стінки глотки швидко зменшувалася та практично була відсутня на 2-3-й день лікування. Загалом під час оцінювання клінічної ефективності локальної терапії 17 пацієнтів із 20 Г-1 і 19 пацієнтів із 20 Г-2 відзначили добру переносимість терапії та значне поліпшення вже на 2-гу добу лікування.

Проведені мікробіологічні дослідження з ПМ установили, що в дітей, хворих на ГТФ, найчастіше виділяли мікробні асоціації, представлені *Streptococcaceae* (*S. pyogenes*), непатогенні штами (*S. viridans*, коки роду *Neisseria*) та мікроорганізми родини *Micrococcaceae* (*Staphylococcus aureus*), а також були висіяні гриби роду *Candida*.

Таблиця 5. Мікрофлора ПМ у дітей із Г-1, хворих на ГТФ, до та після лікування

Мікрофлора	Група спостереження 1 (n=20)	
	До лікування	Після лікування
<i>Streptococcus spp.</i>	11	4*
<i>S. pyogenes</i>	8	3*
<i>S. aureus</i>	9	3*
Н/п нейсерії	11	8
<i>S. viridans</i>	10	12

Примітка: * p<0,05 – різниця до та після лікування достовірна.

Таблиця 6. Мікрофлора ПМ у дітей із Г-2, хворих на ГТФ, до та після лікування

Мікрофлора	Група спостереження 2 (n=20)	
	До лікування	Після лікування
<i>Streptococcus spp.</i>	12	5*
<i>S. viridans</i>	8	12*
Н/п нейсерії	7	9
<i>S. aureus</i>	10	5*
<i>S. pyogenes</i>	7	4*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	4
<i>Candida spp.</i>	7	3

Примітка: * p<0,05 – різниця до та після лікування достовірна.

Після проведеного комплексного лікування препаратами Целіста Спрей і Целіста Дуо в дітей, хворих на ГТФ, етіологічно значущі види мікроорганізмів висівали в зменшеній кількості до <2,5×10 КУО/тампон, що може оцінюватися виключно як носійство. Згідно з отриманими даними щодо зміни мікробного пейзажу ПМ після застосування місцево препаратів Целіста

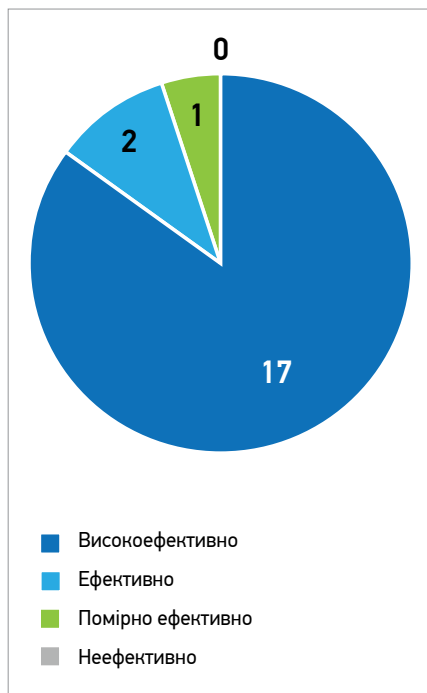


Рис. 1. Оцінка ефективності комплексного застосування препаратів Целіста Спрей і Целіста Дуо, на думку хворих із Г-1

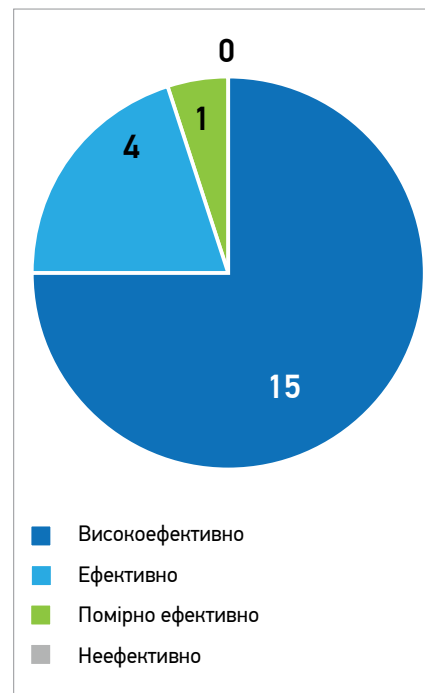


Рис. 2. Оцінка ефективності комплексного застосування препаратів Целіста Спрей і Целіста Дуо, на думку хворих із Г-2

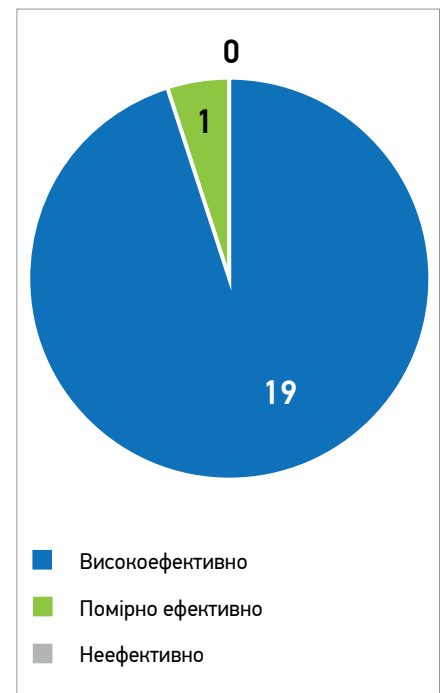


Рис. 3. Оцінка ефективності комплексного застосування препаратів Целіста Спрей і Целіста Дуо, на думку лікарів

Спрей і Целіста Дуо було встановлено, що їх використання сприяє достовірному відновленню мікробіоценозу ПМ через зменшення кількості патогенної й умовно-патогенної флори, а також збільшення кількості індигенної нормофлори.

При цитологічному дослідженні клітинних елементів із ПМ було встановлено, що застосування препаратів Целіста Спрей і Целіста Дуо сприяло достовірному зниженню числа нейтрофільних лейкоцитів і збільшенню кількості епітеліальних клітин (табл. 7, 8).

Таблиця 7. Дані цитологічного аналізу з ПМ у дітей із Г-1, хворих на ГТФ, до та після лікування

Діти, хворі на ГТФ	Відносний уміст клітин, %		
	Нейтрофіли	Епітеліальні клітини	Лімфоцити
До лікування	37,0	54,0	9,0
Після лікування	11,0*	82,0*	7,0

Примітка: * p<0,05 – різниця до та після лікування достовірна.

Таблиця 8. Дані цитологічного аналізу з ПМ у дітей із Г-2, хворих на ГТФ, до та після лікування

Діти, хворі на ГТФ	Відносний уміст клітин, %		
	Нейтрофіли	Епітеліальні клітини	Лімфоцити
До лікування	41,0	51,0	8,0
Після лікування	15,0*	80,0*	5,0

Примітка: * p<0,05 – різниця до та після лікування достовірна.

Переносимість лікування ГТФ препаратами Целіста Спрей і Целіста Дуо в усіх пацієнтів груп спостереження при місцевому застосуванні була добра, в жодному клінічному випадку побічних дій і алергічних реакцій зафіксовано не було.

Усі пацієнти, які були залучені до клінічного дослідження, відзначали зручність у застосуванні та хороші смакові властивості препаратів Целіста Спрей і Целіста Дуо, відсутність побічних ефектів від прийому, відмінний дизайн упаковок.

Висновки

Проведений аналіз клініко-лабораторних даних щодо впливу комплексу препаратів Целіста Спрей + Целіста Дуо при лікуванні ГТФ у дітей віком від 4 років і понад 15 років показав високий клінічний ефект і хорошу переносимість терапії. Важливим механізмом дії цих препаратів є виразний протизапальний, бактерицидний ефекти й відсутність токсичного впливу на слизову оболонку ротової частини глотки та ПМ. Зниження числа нейтрофілів і збільшення епітеліальних клітин за результатами цитологічного дослідження з ПМ у хворих на ГТФ розглядають як індикатор зменшення запалення та посилення регенерації епітелію ПМ і слизової оболонки ротової частини глотки.

Отримані нами результати клінічного спостереження свідчать про виразний позитивний вплив комплексу препаратів Целіста Спрей + Целіста Дуо на клінічний перебіг ГТФ у дітей і стан місцевих механізмів захисту слизових оболонок. Запропонований комплекс препаратів довів свою високу клінічну ефективність і безпечність у лікуванні ГТФ у дітей, що вказує на можливість його застосування для амбулаторних і стаціонарних пацієнтів.

Усе вищевикладене дає змогу рекомендувати препарати Целіста Спрей і Целіста Дуо для лікування не тільки ГТФ, а й інших запальних процесів ротової частини глотки, особливо в тих випадках, коли захворювання супроводжується не лише больовим синдромом, але й виразними запальними змінами слизових оболонок і лімфоїдної тканини глотки.

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Профілактика серцево-судинних захворювань за допомогою ацетилсаліцилової кислоти та різних статинів: новий аналіз дослідження NHANES 2011-2018	25
--	----

Судинна система голови та серця: чи є відмінності? Профілактика серцево-судинних катастроф Ю.М. Сіренко.....	26
--	----

Фіксовані комбінації на основі блокаторів рецепторів ангіотензину II в настановах із лікування артеріальної гіпертензії (ESH, 2023).....	28-29
--	-------

Антигіпертензивна ефективність β-блокаторів як другого препарату чи в складі комбінованої терапії: метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень.....	30-31
---	-------

Комбінована терапія статинами в літніх пацієнтів із дисліпідемією М.С. Черська.....	35
---	----

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Клініко-лабораторна ефективність комплексного лікування гострого тонзилофарингіту в дітей і дорослих Ю.В. Гавриленко, І.М. Калита, М.А. Білецька	3-4
--	-----

Лікарські рослини в терапії риносинуситу: наукові аргументи та клінічні факти Ю.В. Гавриленко, Н.В. Бездітко, Н.А. Цубанова.....	40-42
--	-------

Ефективність застосування ксилітолового зрошення при респіраторних захворюваннях М.В. Хайтович.....	45-46
---	-------

Сучасні аспекти діагностики та лікування риніту Л.В. Забродська, І.В. Кошель, І.В. Гогунська та ін.....	47, 51
---	--------

Захворювання горла та ротової порожнини: вирішення проблеми від етіології до патології Р.Ю. Денисенко.....	49-50
--	-------

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Наріжні камені діагностики й ад'ювантної фармакотерапії вертиго: запитання та ілюстровані відповіді Т.Л. Можина.....	18-19
--	-------

Системи нагрівання тютюну і хронічне обструктивне захворювання легень: огляд рецензованих публікацій.....	54-55
---	-------

Терапевтичний потенціал α-ліпоєвої кислоти: що про нього відомо в 2023 році?.....	56
---	----



Науково-практична конференція з міжнародною участю ПОЛІМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

1-3 листопада, м. Дніпро



НАУКОВА ПРОГРАМА

- особливості клінічних проявів поліморбідної патології
 - особливості ведення хворих з поліморбідною патологією в умовах COVID-19
 - особливості діагностики і лікування поліморбідної патології в умовах воєнного часу
 - поліморбідна патологія в дитячій гастроентерології
 - профілактика, діагностика та лікування захворювань органів травлення
- У рамках заходу в режимі прямого включення з операційних ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» буде проведено майстер-класи «Нові малоінвазивні технології діагностики та лікування в дії» з демонстрацією нових технологій.
- Участь в конференції безкоштовна. Запрошуються гастроентерологи, дитячі гастроентерологи, лікарі загальної практики, сімейні лікарі, терапевти, хірурги, сонологи та ендоскопісти. Про формат проведення (он-лайн або оф-лайн) буде повідомлено пізніше.

Науковий керівник – член-кореспондент НАМН України, головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Ю.М. Степанов.

Оргкомітет

В.І. Діденко, тел.: 0967279060; e-mail: vladdidenko23@gmail.com
І.Ю. Скірда, тел.: 0664646957; e-mail: irinaskirda2@gmail.com
Детальна інформація: gastro.org.ua

НОВИНИ МОЗ



Медзаклади України забезпечені понад 4 тисячами генераторів на випадок «блекаутів» узимку

Попри тривалу повномасштабну війну, розв'язану росією проти України, Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України разом із партнерами продовжують активно працювати над забезпеченням закладів охорони здоров'я безперебійним електроживленням. Для постійної роботи українські медзаклади вже мають 4095 генераторів, проте надходження генераторів за координації МОЗ триватиме й надалі.

Таке обладнання здатне забезпечити безперебійне енергопостачання, щоб медзаклади могли функціонувати навіть в умовах відключень електроенергії. У разі надзвичайної ситуації завдяки автономним джерелам живлення у лікарнях безперебійно працюватимуть відділення інтенсивної терапії, операційні блоки та критично важливе обладнання, що дозволить рятувати життя пацієнтів. Це особливо актуально у нинішніх умовах через системні загрози з боку російської армії.

МОЗ висловлює вдячність всім партнерам і донорам, які долучилися до забезпечення стабільної та злагодженої роботи українських медичних закладів шляхом постачання електричних генераторів, для того щоб українські лікарні могли функціонувати та надавати медичні послуги населенню навіть в екстремальних умовах.

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

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,

електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

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

Вартість редакційної передплати:

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

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

ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

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

«Медична газета «Здоров'я України».

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

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 620,80 грн, на півріччя – 310,44 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

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

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

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

www.health-ua.com

www.health-ua.com

10 років
історії
медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор

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. Пасєнникова, 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. Феценко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, 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 Фітисова
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 № 1067720 Тираж 28 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ЗМІСТ



НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Цитиколін підвищує шанси на незалежність пацієнтів після черепно-мозкової травми: систематичний огляд і метааналіз
Л.А. Дзяк 8-9

Нове у світовій інсультології
Ф.Р. Пеццелла, В. Касо, Ю.В. Фломін та ін..... 10-11

За лаштунками втоми: сучасні уявлення та стратегії подолання12-14

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Біомаркери епілепсії
О.О. Мельник 16-17, 27

РЕВМАТОЛОГІЯ

Синергічна дія нестероїдних протизапальних препаратів та глюкозаміну сульфату в лікуванні остеоартриту колінного суглоба 20-21

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Проблема антибіотикорезистентності: актуальність і шляхи вирішення
В. Яновська, А. Строкань, Ю. Кучин 37-39

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 5, 7

Динамічний ринок, у т. ч. цифровізація, нав'язана жорстка конкуренція – значна небезпека для мислення фармацевта, охорони здоров'я і національної безпеки держави
Г.М. Мельник..... 52-53

Новини світової медицини 57

ОРФАННІ ХВОРОБИ

Пацієнти з альфа-манозидозом у реаліях сьогодення
Н.В. Самоненко, Р.М. Гусєв..... 58-59

ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

Сертаконазол: препарат вибору для терапії вульвовагінального кандидозу..... 63-64

Генітоуринарний менопаузальний синдром: рекомендації для лікарів загальної практики..... 66

З турботою про жіноче здоров'я!

КЛІМАКТ-ХЕЕЛЬ
Мас гормонорегулюючу, заспокійливу дію.
Показання: порушення, пов'язані з клімактеричним періодом.

ОВАРІУМ КОМПЗИТУМ
Регулює рівень жіночих статевих гормонів.
Показання: дисменорея, клімакс, мастопатія, менорагія.

МУЛІМЕН
Регулює нейрогормональну функцію жіночих статевих органів.
Показання: передменструальний синдром, альгодисменорея.

НОВИНИ МОЗ



Реабілітація онкологічних пацієнтів: у Національному інституті раку працюватиме нове відділення

У Національному інституті раку розпочало роботу реабілітаційне відділення для пацієнтів з онкопатологією та військовими травмами. На реалізацію проекту меценати спрямували 2,8 млн гривень. З жовтня медзаклад планує укласти договір із Національною службою здоров'я України за пакетами «Реабілітаційна допомога дорослим та дітям у стаціонарних умовах» та «Реабілітаційна допомога дорослим та дітям в амбулаторних умовах».

«Це перше в Україні реабілітаційне відділення при онкологічному медзакладі. Ми вдячні партнерам і благодійникам за допомогу в розширенні мережі реабілітаційних відділень у медичних закладах. Розвиток реабілітаційних послуг залишається одним з пріоритетних напрямів роботи Міністерства охорони здоров'я. Наразі ми фіксуємо, що попит на реабілітацію зростає з кожним наступним днем повномасштабної війни», – зауважив перший заступник міністра охорони здоров'я Сергій Дубров.

Пропускна спроможність новоствореного реабілітаційного відділення становить 60 пацієнтів на день. З пацієнтами працюватимуть мультидисциплінарні реабілітаційні команди, до складу яких входять лікар фізичної реабілітаційної медицини, фізичні терапевти, ерготерапевти, психологи, медичні сестри з реабілітації та асистенти. Фахівці супроводжуватимуть пацієнтів із перших днів післяопераційного періоду та працюватимуть над їхнім відновленням.

Наразі в медзакладі реконструйовано 3 зали фізичної терапії загальною площею 100 м², відремонтовано та облаштовано кабінети для відновлення й тренування ходи, для індивідуальних і групових занять, для підвісної терапії та занять на тренажерах, а також просторий санвузол, обладнаний для людей з інвалідністю.

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

Цитиколін підвищує шанси на незалежність пацієнтів після черепно-мозкової травми: систематичний огляд і метааналіз

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) у всьому світі набуває епідемічного масштабу. До травм голови схильні як люди похилого віку (здебільшого через падіння), так і молодь; причини таких травм можуть бути різними: дорожньо-транспортні пригоди, напади або нещасні випадки, пов'язані зі спортом і роботою [1, 2]. З початком повномасштабного вторгнення в Україні окремою проблемою постала бойова ЧМТ. Багато пацієнтів після перенесених травм голови набувають різного ступеня інвалідності, тому наслідки ЧМТ пов'язані з величезним тягарем для охорони здоров'я, суспільства та економіки [3].

Вважають, що краще розуміння складної патофізіології травматичного ушкодження нервової тканини допоможе зменшити частоту асоційованих із ЧМТ ускладнень. Зміни цілісності клітинної мембрани, а також порушення ліпідного обміну можуть зумовити загибель клітин після ЧМТ (як це відбувається за ішемічних уражень головного мозку). Важлива роль ліпідів у клітинній сигналізації та фізіології тканин була продемонстрована при багатьох розладах і травмах центральної нервової системи, пов'язаних із порушенням регуляції метаболізму [4]. Фосфоліпіди на основі холіну беруть участь у підтримці структурної цілісності мембран нейронів і гліальних клітин; водночас фосфоліпіди – важливий компонент різних біохімічних шляхів, як-от синтез нейромедіатора ацетилхоліну [4]. **Отже, терапевтичний підхід, заснований на захисті та регенерації клітинних мембран, нормалізації метаболізму ліпідів, може виявитися корисним як нейропротекторна стратегія в пацієнтів після перенесеної травми голови.** Нейропротекція активно застосовується як підхід до відновлення пацієнтів із ЧМТ серед інших напрямів лікування, як-от контроль за внутрішньочерепним тиском, нейромоніторинг та усунення пароксизмальної симпатичної гіперактивності [5].

Серед нейропротекторних препаратів, що застосовуються для лікування ішемії мозку, слід виокремити цитиколін [6]. Цитиколін (цитидин 5'-дифосфохолін, або CDP-холін) – ендогенна сполука, яка бере участь у біосинтезі фосфатидилхоліну, що є основним ліпідом нейронних мембран. У численних експериментальних роботах показано, що екзогенне введення цитиколіну сприяє синтезу фосфоліпідів, відновленню структури та функції клітинних мембран, що робить його нейропротекторним / нейровідновлювальним засобом у лікуванні розладів, пов'язаних з ішемією мозку [7, 8]. Цитиколін чинить плейотропний вплив на молекулярні події, залучені до патофізіології ішемії та травми головного мозку; широко використовується як нейропротекторне лікування інсульту і травм голови, а також наслідків обох захворювань [8].

Метою роботи колективу дослідників під керівництвом Хуліо Секадеса [9] було оцінити вплив терапії цитиколіном на функціональні результати лікування пацієнтів із ЧМТ (набуття ними незалежності від стороннього догляду) за допомогою систематичного огляду та метааналізу порівняльних досліджень.

Матеріали та методи

Цей систематичний огляд проводився відповідно до методологічних стандартів Кокранівської співпраці [10] і ґрунтувався на протоколі (CRD42021238998), внесеному до Міжнародного реєстру систематичних оглядів PROSPERO (доступ за таким посиланням: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO> [11]). При складанні звіту дотримувалися вказівок щодо належної звітності для систематичного огляду та метааналізу (PRISMA) [12].

До огляду включали рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), порівняльні випробування, когортні дослідження пацієнтів чоловічої та жіночої статі будь-якого віку з діагнозом ЧМТ, у яких лікування розпочиналося в перші 24 год після травми і включало цитиколін (незалежно від того, чи порівнювали його з іншим активним лікуванням). Умовою включення дослідження до огляду було надання результатів щодо

Таблиця. Характеристики включених до аналізу досліджень, у яких вивчали вплив цитиколіну на функціональні наслідки в пацієнтів із ЧМТ

Дослідження	Рік	n	Тяжкість ЧМТ	Контроль	Доза, спосіб введення	Оцінюваний результат
Misbach et al. [18]	1978	80	від помірної до тяжкої	плацебо	300 мг в/в 14 днів	рівень одужання на 14-й день
Richer et al. [22]	1980	60	тяжка	плацебо	750 мг в/в або в/м 20 днів	GOS на 3-й міс
Cohadon et al. [23]	1982	60	тяжка	плацебо	750 мг в/в або в/м 20 днів	GOS на 2-й міс
Lecuire et al. [24]	1982	25	від помірної до тяжкої	меклофен-ноксат	750 мг в/в 10 днів	глобальне одужання на 10-й день
Lecuire [25]	1985	40	від помірної до тяжкої	пірацетам	750 мг в/в 10 днів	глобальне одужання в 1-й міс
Raggueneau et al. [15]	1988	921	тяжка	контроль	500-750 в/в 20 днів	GOS у 1-й міс
Calatayud et al. [19]	1991	216	від помірної до тяжкої	контроль	3-4 г в/в 4 дні, 2 г п/о 26 днів	GOS на 3-й міс
Lozano [20]	1991	78	від помірної до тяжкої	контроль	3-6 г в/в одноразово	GOS у 1-й міс
Zafonte et al. [17]	2012	1070	легка ускладнена, помірна, тяжка	плацебо	2 г п/о 90 днів	GOSe на 6-й міс
Krishna et al. [21]	2012	87	від помірної до тяжкої	плацебо	2 г п/о 60 днів	GOS на 90-й день
Trimmel et al. [16]	2018	134	тяжка	контроль	3 г в/в 21 день	GOSe на 6-й міс

незалежності чи функціонального результату пацієнтів після ЧМТ. Незалежність визначали як здатність виконувати майже всі дії повсякденного життя без сторонньої допомоги. До випробування залучили пацієнтів з ускладненнями легкої ЧМТ (визначалося як пацієнти з початковим рівнем 13-15 балів за шкалою коми Глазго (GCS) та з деякими ураженнями на комп'ютерній томографії), з ЧМТ середньої тяжкості (GCS 9-12) і з тяжкою ЧМТ (GCS 3-8). Не розглядалися дослідження, в яких брали участь лише хворі з неускладненою легкою ЧМТ.

Пошук досліджень проводили в базах даних OVID-Medline, EMBASE (доступ через OVID), Google Scholar, Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (CENTRAL) і вебсайті ClinicalTrials.gov Національного інституту охорони здоров'я США (від дати заснування до січня 2021 року) з використанням відповідної контрольованої лексики та вільних пошукових термінів. Для оцінки ризику систематичної помилки у включених дослідженнях використовували відповідні інструменти Кокранівської співпраці. Для рандомізованих досліджень застосовували інструмент RoB2 v.7 [13], для нерандомізованих – ROBINS-I [14].

Основним аналізованим показником ефективності була незалежність пацієнтів наприкінці запланованого клінічного дослідження. За наявності аналізували оцінки за Шкалою результатів Глазго / розширеною шкалою результатів Глазго (GOS/GOSe).

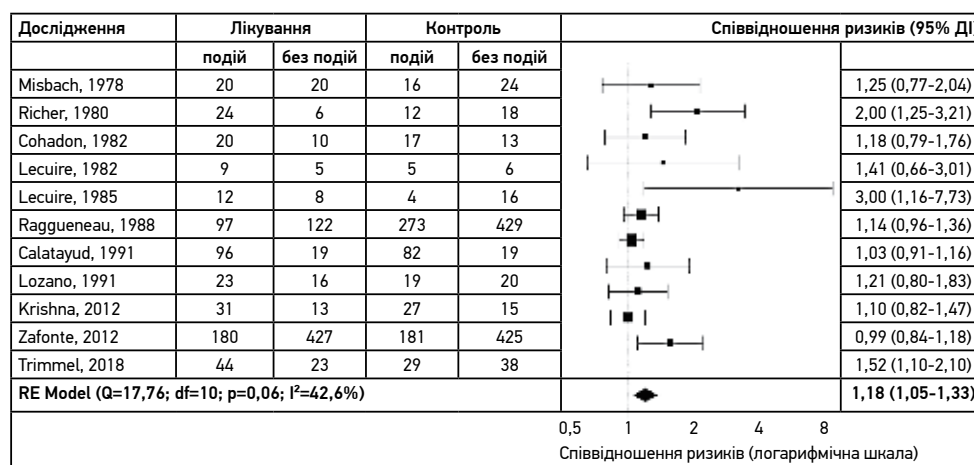


Рис. Результати основного метааналізу на основі моделі випадкових ефектів

Примітка: сумарне співвідношення ризиків (1,18) свідчить про те, що ймовірність клінічного результату у вигляді незалежності пацієнта після ЧМТ була на 18% вищою за умови застосування цитиколіну.

Характеристики досліджень представлено в таблиці. З 11 випробувань 2 були когортними [15, 16], 7 – РКД, у яких порівнювали цитиколін із плацебо чи контрольною групою [17-23], 1 РКД, у якому порівнювали цитиколін із меклофенноксатом [24], ще в 1 РКД порівнювали цитиколін із пірацетамом [25]. У всіх дослідженнях оцінювався вплив цитиколіну на відновлення пацієнтів з ускладненою легкою ЧМТ, середньої тяжкості чи тяжкою ЧМТ. Найстаріше випробування було опубліковано в 1978 році, а останнє дослідження – в 2018 році. Така розбіжність може бути джерелом неоднорідності отриманих результатів через покращення лікування ЧМТ протягом цього періоду, що виправдовує аналіз на основі моделі випадкових ефектів.

До випробування загалом залучили 2771 пацієнта, яким цитиколін застосовувався в дозах від 300 мг до 6 г. Тривалість лікування коливалася від 10 до 90 днів. Препарат вводили внутрішньовенно (в/в) в 6 дослідженнях, в/в або внутрішньом'язово (в/м) – у 2 випробуваннях, в/в із подальшим пероральним прийомом – в 1 дослідженні, лише перорально (п/о) – в 2. У всіх 11 випробуваннях вивчали рівень незалежності пацієнтів, хоча оцінювання проводилося в різний час.

Методологічна якість включених рандомізованих досліджень, за результатами оцінки інструментом RoB2, була досить високою (з низьким ризиком систематичної помилки). Згідно з інструментом оцінки ROBINS-I для нерандомізованих досліджень, 2 випробування, включені до цього метааналізу, мали низький або помірний ризик систематичної помилки. Однією з головних відмінностей між дослідженнями були стандарти лікування ЧМТ, які з часом змінювалися.

Синтез результатів

Оцінку ефекту цитиколіну у вигляді співвідношення ризиків із відповідними довірчими інтервалами представлено на рисунку. Усі результати безпосередньо отримано з оригінальних публікацій. **Застосування цитиколіну асоціювалося зі значно вищим рівнем незалежності пацієнтів (RR 1,18; 95% ДІ від 1,05 до 1,33; I² 42,6%).** Додатково проведено аналізи OR і RD в обох випадках надали результати, які відповідали отриманому RR (OR 1,56; 95% ДІ від 1,15 до 2,12; RD 0,12; 95% ДІ від 0,04 до 0,19). Отже, ймовірність сприятливої події (клінічного результату у вигляді незалежності пацієнта) була **на 18% вищою за умови застосування цитиколіну.** Отриманий показник гетерогенності досліджень I² був незначним, але значущим (42,6%). Однак оцінки ефекту цитиколіну за моделлю фіксованих ефектів надали схожі результати.

Жоден зі скоригованих аналізів не виявив значущих відмінностей, тому автори не змогли знайти зв'язку між клінічним результатом і дозою цитиколіну чи способом введення препарату.

Значущість впливу цитиколіну на шанси здобуття пацієнтами незалежності зберігалася, коли окремо проаналізували лише результати РКД (RR 1,16; 95% ДІ від 1,01 до 1,33; I² 39,4%). Автори класифікували отримані результати за критеріями GRADE як докази помірної достовірності.

За даними рандомізованих досліджень, не було різниці в рівнях смертності пацієнтів. Тільки в дослідженні Trimmel і співавт. [16] описано значне зниження смертності хворих із тяжкою ЧМТ, які отримували лікування цитиколіном. Окрім того, за результатами жодних із включених досліджень не повідомлено про будь-які серйозні проблеми безпеки, пов'язані з цитиколіном.

Обговорення та висновки

Даний метааналіз показав, що в майже 2800 пацієнтів із ЧМТ у гострій фазі лікування цитиколіном було пов'язане зі значним покращенням рівня незалежності [9].

ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Завідувачка кафедри нервових захворювань і нейрохірургії факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Людмила Антонівна Дзя

– Бойова ЧМТ – пріоритетна та соціально значуща проблема сучасної української медицини. Бойова ЧМТ суттєво відрізняється від побутової травми мирного часу за біомеханізми, структурою уражень черепа і головного мозку та їхніми наслідками. Вибухи спричиняють ушкодження тіла людини шляхом складної комбінації чинників. Первинне ушкодження є результатом проходження початкової хвилі підвищеного та зниженого тиску через м'які тканини (т. зв. баротравма). Проникні поранення уламками належать до вторинних ушкоджень. Третинне ушкодження виникає унаслідок прискорення та гальмування тіла людини та його зіткнення з іншими об'єктами. Четвертинне ушкодження може бути наслідком термічної травми та вдихання токсичних газів. Найпоширенішими за умов сучасної війни є множинні рани, спричинені фрагментами вибухового пристрою, які зумовлюють ушкодження одразу декількох анатомічних зон. Шляхи поширення вибухової хвилі всередині черепа можуть бути досить складними, а головний мозок

реагує на хвилі тиску як неоднорідна маса. Первинна баротравма мозку взагалі маловивчена. Зовнішні ознаки ушкодження, як-от розрив барабанної перетинки, не завжди корелюють з тяжкістю ураження нервових структур. Усе це зумовлює складність бойової ЧМТ як у плані діагностики уражень, так і щодо підходів до лікування та реабілітації.

Структурні зміни в нервовій тканині при вибуховій травмі включають ураження мембран, мітохондрій, активних зон аксон-дендритних синапсів, набухання острівців гліальних клітин, розширення міжклітинних просторів, хроматолітичні зміни нейронів та їхній апоптоз, активацію мікроглії, деформацію мієліну. Активація мікроглії й астроцитів спричиняє хронічне запалення та порушення метаболізму, які, своєю чергою, зумовлюють вторинні ушкодження клітинних мембран, мітохондрій, ДНК, дендритів, синапсів нейронів. Наприклад, гіперглікемія, яка виникає протягом декількох хвилин після первинного ушкодження, сприяє утворенню молочної кислоти, метаболічному ацидозу та порушенню метаболізму фосфору, що поглиблює ішемічне ураження тканин головного мозку. Молекули, які сприяють запаленню, зокрема оксид азоту, простагландини, безкисневі радикали, глутамат і цитокіни, руйнують гематоенцефалічний бар'єр, зумовлюють набряк головного мозку.

Незалежно від механізму та обсягу травми перед лікарями постає таке запитання: як захистити нейрони від загибелі? Безумовно, базовими заходами для підтримки життєдіяльності мозку є корекція гемодинаміки, підтримка дихання, моніторинг та контроль внутрішньочерепного тиску, корекція глікемії, венозних порушень, усунення набряку мозку. Цитопротекція – важлива складова лікування пацієнтів із ЧМТ, що обґрунтовано впливом на вторинні метаболічні порушення (т. зв. метаболічний хаос). Але серед засобів із заявленими нейропротекторними властивостями незначна

кількість має підтверджену клінічну ефективність. До перевірених засобів належить цитиколін, зокрема, представлений в Україні вітчизняним виробником під назвою Нейроксон®. Ефективність цитиколіну добре вивчена при різних захворюваннях та станах у неврології, нейрохірургії. Уже не перший метааналіз надає переконливі докази ефективності цитиколіну за ЧМТ.

Цитиколін чинить такі ефекти:

- захищає і відновлює клітинні мембрани;
- стимулює холінергічну нейротрансмісію;
- сприяє нейрональному синаптогенезу;
- знижує апоптоз нейронів при ішемії;
- стимулює синтез і гальмує катаболізм мозкових фосфоліпідів;
- захищає від ушкоджень ферменти, які беруть участь в енергетичному обміні мозку;
- збільшує синтез РНК;
- підтримує енергетичний баланс;
- діє синергічно з АТФ.

Доказова база, отримана з контрольованих клінічних досліджень та метааналізів, дозволяє дійти висновку, що призначення препарату Нейроксон® у складі комплексної терапії є доцільним з 1-ї доби в пацієнтів із бойовою ЧМТ.

На відміну від інших цитиколінів, що представлені на ринку України, Нейроксон® – вітчизняний цитиколін, виготовлений із субстанції провідного японського виробника KYOWA HAKKO BIO CO., LTD. Усі форми випуску препарату Нейроксон® мають доведену клінічну ефективність та еквівалентність оригінальному цитиколіну [29-31], що надає впевненості в прогнозованому результаті лікування. Нейроксон® – понад 10 років досвіду та довіри у відновленні мозку.

Результати трактуються як докази помірної достовірності згідно із критеріями GRADE.

З огляду на значний тягар захворювання, пов'язаний із помірною та тяжкою ЧМТ, існує потреба в покращенні підходів до надання допомоги постраждалим пацієнтам. Незважаючи на поліпшення лікування ЧМТ останніми роками, рівень смертності та інвалідизації залишається високим. Запалення, зміни цілісності клітинної мембрани та порушення метаболізму фосфоліпідів залучені до патогенезу ЧМТ. Результати численних досліджень [4, 6] показали, що цитиколін має нейропротекторні та нейровідновлювальні властивості, як-от:

- нормалізація або стабілізація ушкоджених клітинних мембран нейронів (тобто вмісту та функції фосфоліпідів, іонного обміну);
- відновлення деяких ферментативних активностей;
- зменшення утворення шкідливих вільних жирних кислот і вільних радикалів;
- покращення нейротрансмісії та церебрального метаболізму;
- протизапальні й антиоксидантні властивості;
- підвищення цілісності гематоенцефалічного бар'єра;
- прискорене розсмоктування набряку мозку та зменшення об'єму ішемічних уражень;
- пригнічення апоптозу;
- посилення властивостей нейрорепарації та нейропластичності.

Отже, з огляду на його біохімічні, фармакологічні та фармакокінетичні характеристики цитиколін слід розглядати як потенційно корисний препарат для лікування пацієнтів із ЧМТ. Нейропротекторну дію цитиколіну не слід обмежувати хворими із ЧМТ; натомість можна поширити на пацієнтів з іншими неврологічними захворюваннями [8], про що свідчать деякі дослідження, включаючи когнітивні ускладнення, пов'язані з COVID-19, розсіяний склероз і деменцію [26-28].

Основним обмеженням цього метааналізу була передбачувана неоднорідність включених досліджень [9]. Це стало результатом помітних покращень у веденні пацієнтів із ЧМТ за чотири десятиліття. Старі невеликі випробування можуть переоцінювати розмір ефекту, хоча кількість цих досліджень занадто мала, щоб читати значний вплив на загальний результат. З іншого боку, цей метааналіз є найбільшим з опублікованих на сьогодні; в ньому аналізувалися рівень незалежності пацієнтів, клінічний результат, який був чітко визначений у включених дослідженнях.

Отже, метааналіз [9] надав нові докази переваг цитиколіну в поєднанні зі стандартом лікування стосовно здобутого рівня незалежності пацієнтів з ускладненою ЧМТ легкого, середнього та тяжкого ступенів. Ця користь не залежить від дози та способу введення цитиколіну.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



НЕЙРОКСОН®

NEUROXON®

ЮВЕЛІРНЕ ВІДНОВЛЕННЯ МОЗКУ

Міжнародне непатентоване найменування: citicoline®
Показання*: інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, 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 компонентів препарату; підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції*:** побічні реакції виникають дуже рідко (< 1/10 000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової системи: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж; ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: озноб, зміни у місці введення. **Особливості застосування для ін'єкційних форм:** у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньочерепного введення 30 крапель/хв. **Особливості застосування для пероральних форм:** пацієнти зі складним порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (засвичай сповільненого типу). **Виробники*:** АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139) — Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою; АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8) — Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування.

*Наведено для ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформація наведена у скороченому вигляді, повна інформація викладена у інструкції для медичного застосування зазначених лікарських засобів. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. РП.: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02, не обмежений з 09.03.2017; UA/12114/02/01, не обмежений з 15.02.2017; UA/13305/01/01, не обмежений з 10.08.2018 р. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 06.09.2023 р.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Нове у світовій інсультології

У червні в рамках освітнього проєкту **Kyiv Summer Stroke Summit** відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Інсульт: гарячі теми-2023», присвячена останнім досягненням в інсультології, у якій взяли участь провідні світові експерти з питань інсульту.

➤ Лікар інсультного відділення та відділення невідкладної допомоги лікарні «Сан Камілло» (Італія), доктор медичних наук, доктор філософії Франческа Романа Пеццелла виступила з доповіддю «Клінічний маршрут пацієнта з інсультом: від догоспітального етапу до тривалого спостереження».

– Важливе значення для реалізації стратегій покращення практики надання допомоги при інсульті має виявлення потенційних бар'єрів і факторів, що сприяють їх розвитку. Із цього погляду для якісної допомоги в разі інсульту дуже важливими є клінічні маршрути.

Клінічний маршрут – це метод лікування чітко визначеної групи пацієнтів протягом чітко визначеного періоду часу. Він точно визначає мету та ключові елементи лікування на основі рекомендацій доказової медицини, найкращої практики та очікувань хворих шляхом:

- сприяння спілкуванню, координації ролей і послідовності дій команди мультидисциплінарної допомоги, пацієнтів та їхніх родичів;
- документування, моніторингу та оцінки відхилень;
- надання необхідних ресурсів і результатів (De Bleser L. et al., 2006).

Клінічний маршрут – це структурований мультидисциплінарний план надання допомоги; є перекладом клінічних інструкцій або доказів у місцеві структури. Він детально описує кроки в курсі лікування або догляду в плані, алгоритмі, настанові, протоколі чи іншому «переліку дій» (тобто втручання має часові рамки або прогресування на основі критеріїв).

Мета клінічних маршрутів – ідентифікація та висвітлення клінічних процесів, покращення якості медичної допомоги, зниження ризиків, підвищення рівня задоволеності пацієнтів і підвищення ефективності використання ресурсів.

Згідно із планом клінічного маршруту, пацієнта з інсультом має оточувати значна частка спеціалістів (лікарі невідкладної допомоги, інсультні неврологи, нейрохірурги, нейрореабілітологи тощо). Цикл надання допомоги передбачає первинну профілактику, догоспітальну допомогу, інтенсивну реабілітацію в гострому періоді, виписку додому чи довгостроковий догляд, вторинну профілактику, повернення до соціального життя. Водночас вирішальне значення має організація інсультних мереж на догоспітальному етапі.

Існують різні моделі інсультних мереж. Так, у моделі Mothership усі хворі доставляються до найближчого інсультного центру, де доступні як внутрішньовенний тромболізис, так і ендovasкулярні методи лікування. В моделі Drip-and-Ship пацієнта доставляють до найближчої лікарні, де є можливість проведення внутрішньовенного тромболізу, звідки можна за допомогою засобів телемедицини з'єднатися із центром, у якому проводять ендovasкулярне лікування. Обидві моделі можуть забезпечити оптимальні та схожі результати в пацієнтів із гострим інсультом щодо смертності та функціонального стану через 90 днів. Їхнє співіснування може полегшити навантаження на головні інсультні центри, сприяючи в такий спосіб справедливому доступу більшої кількості пацієнтів з інсультом до передових методів лікування.

До інших моделей належать Drip and Drive та Mobile Thrombolysis, які мають як свої переваги (швидкий старт EVT, діагностика, терапія на місці), так і недоліки (необхідність збереження кадрового ресурсу на місці чи відсутність певних спеціалістів).

Дії на догоспітальному етапі лікування інсульту включають оцінку дихальних шляхів, дихання, кровообігу, відмову від зниження високого кров'яного тиску (якщо це не рекомендовано), здійснення серцевого моніторингу, підтримку насичення киснем >94%, оцінку рівня глюкози в крові, забезпечення швидкого транспортування до найбільш відповідної лікарні, яка може надати екстрену допомогу за інсультом, а також отримання номерів телефонів родичів.

➤ Консультант відділення лікування інсульту лікарні Санта-Марія-делла-Мізерикордія Університету Перуджі (Італія), президент Європейської організації боротьби з інсультом у 2018-2020 роках, член правління Світової організації інсульту, лікар-невролог, професор Валерія Касо виступила з доповіддю «Гострий інсультний блок: ключові елементи, ефективність, кадрове забезпечення та стандартні операційні процедури».

– Захворюваність на інсульт у багатьох країнах залишається високою. Так, в Україні вона сягає 130 тис. випадків/рік. Оскільки в Україні середній вік хворих з інсультом є низьким, підтримка таких пацієнтів украй важлива.

Метою допомоги при інсульті має бути зменшення ризику інвалідності та смертності. Ефективним засобом для цього є інсультні відділення, що впливають на результат лікування в 100% пацієнтів, зменшують рівень інвалідності та смертності в 50 хворих із 1000 пролікованих (120 випадків інсульту на 1 млн населення) (Langhorne et al., 1993; Emberson et al., 2014; Badhiwala et al., 2015). Допомога в інсультних відділеннях зменшує інвалідність і смертність у всіх пацієнтів незалежно від віку, типу інсульту та початкової тяжкості.

Спостереження демонструють покращення результатів лікування серед тих, хто був госпіталізований до інсультного відділення, причому результати досягали статистичної значущості в 2 окремих дослідженнях. Середня тривалість перебування для груп втручання була в середньому на 4,3 дня меншою.

Одною з основних переваг інсультного відділення є наявність кваліфікованих медсестер, причому на кожних 4 пацієнтів має припадати 1 медсестра. Недостатню кількість медсестер в інсультному відділенні (як і саму неможливість лікування хворого з інсультом у такому відділенні) слід вважати серйозними недоліками медичної системи.

Деякі роки тому проведено опитування національних наукових товариств та експертів з інсульту в 44 країнах Європи щодо доступу до лікування гострого ішемічного інсульту, яке показало, що в більшості європейських країн спостерігалися недостатність надання лікування і скорочення терміну госпіталізації пацієнтів в інсультному відділенні (Aguilar de Sousa et al., 2018).

Європейський план дій щодо інсульту на 2018-2030 рік (3-тя Гельсінборзька декларація) передбачає 7 напрямів: первинну профілактику, організацію інсультної служби, лікування гострого інсульту, вторинну профілактику та організоване диспансерне спостереження, реабілітацію, оцінку результату інсульту, оцінку якості життя після інсульту.

Головні цілі до 2030 року – зменшення абсолютної кількості інсультів у Європі на 10%, лікування ≥90% усіх пацієнтів з інсультом на першому рівні допомоги в спеціальному відділенні, створення національних планів лікування інсульту, які охоплюють

увесь ланцюг надання допомоги від первинної профілактики до життя після інсульту, реалізація національної стратегії багатогалузевих втручань у сфері громадського здоров'я для сприяння здоровому способу життя, а також зменшення негативного впливу навколишнього середовища (включно із забрудненням повітря), врахування соціально-економічних та освітніх факторів, що підвищують ризик інсульту.

➤ Доцент Школи медицини (Австралія), лікар-невролог Дікіна Рамеш Сахатеван виступив із доповіддю «Високоякісна допомога при інсульті: як цього досягли в Австралії?»

– У 2020 році в Австралії було зареєстровано 39 500 випадків інсульту (>100 щодня). Частота випадків інсульту становила 154 на 100 тис. населення, при цьому зафіксовано 21 000 інсультів серед чоловіків і 18 500 серед жінок. Із віком спостерігалось збільшення частоти інсультів: вікова група 65-74 роки – 352 на 100 тис. населення, вікова група 75-84 роки – 854 на 100 тис. населення, вікова група ≥85 років – 2100 на 100 тис. населення. У 2020-2021 роках спостерігалось ≈67 900 госпіталізацій, де інсульт був зафіксований як основний діагноз. Це становить 0,6% усіх госпіталізацій та 11% усіх госпіталізацій із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) в Австралії. 41 300 пацієнтів (61%) потребували невідкладної допомоги, а 26 600 (39%) – реабілітації та інших видів допомоги. Інсульт був однією із 5 провідних причин смерті в Австралії – у середньому 23 австралійці помирали від інсульту щодня в 2019 році.

Австралійська установа з безпеки та якості лікування інсульту має 7 тез, які визначають поняття «високоякісна допомога при інсульті»:

- 1) рання діагностика;
- 2) термінова терапія;
- 3) допомога в інсультному відділенні;
- 4) рання реабілітація;
- 5) мінімізація ризику повторного інсульту;
- 6) навчання та підтримка осіб, що здійснюють догляд;
- 7) перехід від стаціонарного догляду до амбулаторного.

Пацієнта з підозрою на інсульт негайно обстежують під час першого контакту за допомогою валідованого інструменту скринінгу інсульту, як-от FAST – Face, Arm, Speech, Time (обличчя, рука, мова, час). Хворому з ішемічним інсультом, для якого реперфузійне лікування є клінічно доцільним, а також після того, як візуалізація мозку виключає крововилив, пропонується реперфузійне лікування відповідно до часових рамок, рекомендованих клінічними рекомендаціями з лікування інсульту. Пацієнту з інсультом пропонується лікування в інсультному відділенні, як визначено в Національній системі надання послуг у разі гострого інсульту.

Потреби хворого в реабілітації та цілі оцінюються персоналом, який пройшов навчання з реабілітації, протягом 24-48 год після надходження до інсультного відділення. Реабілітацію розпочинають якнайшвидше (залежно від клінічного стану пацієнта та його уподобань). Під час перебування в лікарні пацієнт з інсультом розпочинає лікування та навчання, щоб зменшити ризик повторного інсульту.

Особи, які доглядають за хворим з інсультом, проходять практичне навчання та підтримку, щоб вони могли надавати догляд, підтримку, допомогу пацієнту з інсультом.

Перед тим як хворий з інсультом залишить лікарню, вони беруть участь у розробці індивідуального плану догляду, який описує постійний догляд, що знадобиться пацієнту після виписки з лікарні. План включає цілі реабілітації, модифікацію способу життя та ліки, необхідні для управління факторами ризику, а також будь-яке необхідне

обладнання, подальші зустрічі, контактні дані для постійних служб підтримки, доступних у громаді. Цей план надається пацієнту перед тим, як він залишить лікарню, а також його лікарю загальної практики чи поточному клінічному постачальнику протягом 48 год після виписки.

Переваги допомоги в разі інсульту в Австралії – наявність якісних медичних закладів у більшості населених пунктів, кваліфікований персонал, хороша інфраструктура, провідні дослідні установи, незалежний нагляд. Проте хороші медичні заклади здебільшого знаходяться в районах із високою щільністю населення (це стосується й інфраструктури), а дослідження обмежені за межами великих столичних лікарень і науково-дослідних інститутів.

Важливо зауважити, що за останні два десятиліття відбулися серйозні зміни в галузі інсульту з появою підходів до профілактики інсульту, лікування гострого інсульту та відновлення після інсульту, що ґрунтуються на фактичних даних. Поточна проблема полягає у впровадженні цих втручань, особливо в регіонах із високою частотою інсульту й обмеженими ресурсами охорони здоров'я (Lindsay et al., 2014).

➤ **Керівник неврологічної служби Pineo Medical Ecosystem (Грузія), член Ради директорів Curatio International Foundation, член Academia Europaea, завідувач кафедри неврології Тбіліського державного університету ім. Івана Джавахішвілі, доктор медичних наук, професор Олександр Цискарідзе** мав слово з доповіддю «Внутрішньомозковий крововилив на тлі лікування антикоагулянтами».

– Історія використання пероральних антикоагулянтів бере свій початок із використання антагоністів вітаміну К (АВК) (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон). Також широко застосовуються нові оральні антикоагулянти (НОАК; прямий інгібітор тромбіну дабігатран; інгібітори FXa апіксабан, ривароксабан, едоксабан тощо). Показаннями для їх використання є ризик розвитку тромбоемболії, хвороби серця та судин, гостра ішемія кінцівок, повторні тромбози. Проте, незважаючи на ефективність цих препаратів, слід пам'ятати про ризик внутрішньомозкових крововиливів (ВМК), пов'язаний з їхнім використанням.

Фактори ризику ВМК при лікуванні антикоагулянтами – похилий вік, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання в анамнезі, інтенсивність антикоагулянтів, церебральні мікрокровотечі, супутнє застосування антиагрегантів.

Варто зауважити, що поява фокальних ознак (наприклад, геміпарез, афазія, атаксія) з (або без) головним болем, нудотою та блюванням, оглушенням чи сплутаністю свідомості в пацієнтів, які приймають антикоагулянти, потребує термінового обстеження щодо ВМК.

ВМК характеризується більшим початковим об'ємом гематоми, тривалим розширенням (протягом ≥ 24 год) і несприятливішим результатом (включно з НОАК – до 27% внутрішньолікарняної смертності в США, 35% у Канаді). Потенційно модифікованими предикторами несприятливого результату ВМК є інтенсивність антикоагуляції та розширення гематоми.

Основний напрям лікування ВМК – негайна (протягом 4 год) відміна антикоагуляції разом із досягненням систолічного АТ < 160 мм рт. ст. для припинення розширення гематоми. Проводиться внутрішньовенне введення вітаміну К (якщо використовувалися АВК) з 4-факторним концентратом протромбінового комплексу (бажано); якщо застосовувалися НОАК, призначається активоване вугілля (якщо остання доза < 4 год), ідаруцизумаб (якщо використовувався дабігатран). Інші методи лікування включають загальну підтримувальну терапію та хірургічне втручання.

Перед відновленням антикоагулянтної терапії після ВМК, пов'язаної з прийомом пероральних антикоагулянтів, слід урахувати ризик повторної кровотечі порівняно з ризиком тромбоемболії.

➤ **Заслужений лікар України, кандидат медичних наук, доцент, завідувач Інсультного центру МЦ «Універсальна клініка «Оберіг» (м. Київ), експерт Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міністерства охорони здоров'я з інсульту, член правління ГО «Українська асоціація боротьби з інсультотом», лікар-невролог Юрій Володимирович Фломін** виступив із доповіддю «Індикатори якості допомоги при інсульті: національний рівень».

– Згідно із системою вимірів якості медичної допомоги, запропонованою професором А. Донабедяном, критеріями якості послуг можна вважати:

- у структурі: наявність персоналу, навчання і навички, діагностичні та терапевтичні ресурси; письмові протоколи; індикатори якості;

- у процесі надання допомоги: використання відповідних діагностичних та лікувальних втручань в окремих пацієнтів;

- у результатах: ознаки прогресування захворювання (смертність, повторна госпіталізація тощо) та стан здоров'я (симптоми, життєдіяльність, якість життя).

З огляду на цю систему можна оцінювати якість допомоги за інсультотом. Елементами структури можуть вважатися механізми моніторингу надання допомоги при інсульті, компетенції персоналу, маршрут пацієнта з інсультотом, візуалізація мозку, неврологічна / нейрохірургічна експертиза. Елементи процесів – документально оформлений догляд за пацієнтами, лікування в гострому періоді, профілактичне лікування, функціональне оцінювання, індивідуальний план реабілітації. Елементи результатів (відповідно до кожного з етапів допомоги) – інвалідність та смертність, частота ускладнень, дієвість вторинної профілактики, відновлення повсякденної життєдіяльності (або за відсутності відновлення і збереження стійких обмежень, інвалідності). Найважливішими в цій системі є категорії процесів і результатів, оскільки на сьогодні бракує надійних доказів того, що елементи структури мають тісний зв'язок із результатами лікування. Водночас процеси чинять суттєвий вплив на результати лікування, тому саме на них важливо зосереджувати увагу.

Робочою групою, сформованою Американською колегією кардіологів / Американською асоціацією серця, були визначені індикатори – об'єктивні показники, запропоновані для самооцінки та підвищення якості на рівні надавача, лікарні чи системи охорони здоров'я. Також запропонована оцінка роботи – ретельно відібрані індикатори якості, що мають атрибуту, які роблять їх придатними для публічної звітності та інших форм звітності, включаючи прямі порівняння між різними установами і надавачами медичних послуг.

Індикатори якості за інсультотом фокусуються на процесах надання допомоги з огляду на рекомендації клінічних настанов. Мають бути достатні докази того, що відсутність такої допомоги чи певних дій може зумовити неоптимальні результати лікування пацієнта. Отже, відповідність допомоги індикаторам якості означає можливість подовжити життя пацієнта та/або поліпшити його якість.

➤ **Завідувач відділу клінічної неврології, заступник голови Канадського консорціуму з лікування інсульту, керівник програми підготовки спеціалістів з інсульту за програми Calgary Stroke Fellowship, професор кафедри клінічної неврології та радіології Університету Калгарі (Канада) Андрій Демчук** виступив із доповіддю «Як організувати роботу клініки профілактики інсульту».

– За останні 20 років спостерігається значне покращення здатності медичної системи Канади знижувати частоту повторних інсультів. Найважливіший чинник, що вплинув на ситуацію, – покращення профілактики інсульту та вдосконалення системи ранньої оцінки після події.

Дослідження, які проводяться в клініці профілактики інсульту, включають КТ голови, УЗД сонної артерії або КТ-ангіограму, ЕКГ, ехокардіографію (за підозри на серцеву причину), холтеровський моніторинг (у разі підозри на фібриляцію передсердь), визначення

електролітів, креатиніну, глюкози, ліпідного профілю тощо. При підозрі на високий ризик інсульту необхідно зв'язатися по гарячій лінії з інсультотологом: може знадобитися скерування до первинного чи комплексного інсультного центру для забезпечення своєчасного завершення обстеження або скерування пацієнта до клініки із профілактики інсульту (огляд протягом 24 год). У випадку середнього ризику необхідно завершити дослідження протягом 3 днів і скерувати хворого до клініки із профілактики інсульту (огляд протягом 3 днів). За низького ризику варто завершити дослідження протягом 2 тиж, а також скерувати пацієнта до клініки із профілактики інсульту (огляд протягом 2 тиж).

Клініка профілактики інсульту забезпечує ранню оцінку та надає допомогу дорослим, які мали транзиторну ішемію, напад або легкий інсульт, а саме:

- швидке обстеження та лікування;
- скерування до нейрохірургії та інтервенційної нейрорадіології (за потреби);
- навчання щодо інсульту, факторів ризику та способу життя, клінічної допомоги, досліджень та знань щодо цереброваскулярних захворювань.

Важливими рисами спеціалістів клініки із профілактики інсульту є ентузіазм щодо обстеження та лікування гіпергострого інсульту незалежно від часу, включно з доглядом у період після ендovasкулярної тромбектомії, кваліфікована інтерпретація нейроваскулярної візуалізації, впевнене (але безпечне) ухвалення рішення щодо ведення пацієнта, вміння своєчасно визначити імітацію інсульту, сортування ризиків усіх раптових неврологічних станів, компетентність у профілактиці/лікуванні всіх ускладнень інсульту, модифікація фактора ризику призначення препаратів тощо.

➤ **Доцент кафедри нейронаук факультету медицини Монреальського університету (Канада), лікар-невролог Олена Березнякова** мала слово з доповіддю «Лікування атеросклеротичних стенозів екстракраніальних сегментів сонних артерій».

– Атеросклероз сонних та магістральних артерій є найсильнішим предиктором раннього розвитку інсульту та складає від 10 до 15% усіх причин інсульту. До 20% ранніх рецидивів інсульту виникають у пацієнтів із захворюваннями великих артерій – їхня переважна більшість відбувається протягом 1-го тиж після індексної події. Пацієнти з атеросклеротичними стенозами умовно розподіляються на 2 групи – симптомні (в яких іпсилатеральна подія розвивалася протягом останніх 6 міс) і безсимптомні (віддалена симптоматика).

Основні критерії, які впливають на ухвалення рішення щодо ревааскуляризації, – ступінь стенозу, час від останньої іпсилатеральної події, ризику перипроцедурних ускладнень, а також вік і стать пацієнта.

Останні досягнення оптимального медичного лікування значно зменшили цей ризик ранніх рецидивів інсульту, пов'язаний з атеросклеротичною хворобою великих судин.

Згідно з канадськими рекомендаціями щодо найкращих методів лікування інсульту (2020), хворих із симптоматичною подією, пов'язаною з іпсилатеральним 50-99% стенозом сонної артерії, слід негайно обстежити стосовно можливої ревааскуляризації сонної артерії медичним працівником, котрий має досвід лікування інсульту. Чоловікам із 50-99% і жінкам із 70-99% симптоматичним стенозом сонної артерії рекомендується каротидна ендартеректомія (КЕА), яку слід виконати якнайшвидше після кваліфікаційної події. У жінок із симптоматичним стенозом сонної артерії від 50 до 69% можна розглянути КЕА – в тих, хто має найвищий ризик рецидиву інсульту, а також з урахуванням інших факторів пацієнта.

Отже, КЕА залишається втручанням вибору для пацієнтів із 50-99% симптоматичним каротидним стенозом; стентування сонної артерії є альтернативним варіантом для відповідних пацієнтів.

За лаштунками втоми: сучасні уявлення та стратегії подолання

Втома є однією з 10 найпоширеніших причин звернення до лікарів первинної медичної допомоги. На швидку стомлюваність, слабкість, нестачу енергії скаржаться кожен десятий пацієнт (найчастіше люди із хронічними захворюваннями). У працездатних осіб втома тісно пов'язана із прогулами, зниженням продуктивності та нещасними випадками. За оцінками, втома коштує роботодавцям >100 млрд дол./рік. У літніх осіб втома – важливий компонент синдрому слабкості (уразливості); вона незалежно від інших чинників пов'язана з падіннями, травмуванням і погіршенням функцій [1].

Тривалий час точиться дискусія навколо термінології втоми. Що саме слід вважати втомою, як її вимірювати й оцінювати? Втома як суб'єктивне відчуття нестачі сил має величезну кількість потенційних причин (і необов'язково захворювань); вона може бути фізіологічною, самообмеженою, нормальною реакцією здорових людей на тривале навантаження. Втома також може бути хронічною або вторинною щодо інших станів здоров'я; може реагувати чи не реагувати на відпочинок. Пацієнти, лікарі та редактори медичних журналів використовують слова «втома», «астенія», «сонливість» і «слабкість» як синоніми. Ці три поняття дійсно часто пов'язані та не виключають одне одне, але з фізіологічного погляду не є взаємозамінними.

Сучасне визначення та різновиди втоми

Щоб вирішити термінологічну неоднозначність, Epoka та Duchateau [2] 2016 року запропонували визначати втому як обмеження фізичних і когнітивних функцій через взаємодію між **виконавчою** (тобто зниженням об'єктивно вимірної працездатності) та **сприйнятою стомлюваністю** (зумовленою різними суб'єктивними відчуттями стомлюваності). Перевагою цього визначення є його застосовність як для здорової, так і для клінічної популяції. У 2023 році Martin Behrens і співавт. [3] розширили цю концепцію, додавши до неї характеристику різних механізмів виникнення втоми.

Спочатку важливо розрізнити характеристичну (trait fatigue) та ситуативну втому (state fatigue). **Характеристична** описує втому, яку відчуває людина протягом тривалого періоду часу (наприклад, тижні та місяці), як відносно стабільний стан. Така втома характерна для хронічних захворювань (наприклад, розсіяний склероз, хронічне обструктивне захворювання легень, ревматоїдний артрит) і є результатом механізмів первинного захворювання (нейродегенерації, запалення), а також вторинних механізмів, пов'язаних із хворобою (наприклад, депресія, проблеми зі сном, прийом певних ліків) [3].

Втома, зумовлена діяльністю (або ситуативна втома), характеризується гострим і тимчасовим зниженням рухової чи когнітивної діяльності, а також суб'єктивним відчуттям втоми або виснаження, що виникає у результаті конкретного фізичного чи пізнавального навантаження (завдання) [3].

Зниження рухової активності та когнітивної продуктивності можна позначити відповідно як рухову та когнітивну втому. **Рухову втому** (традиційно також

називається м'язовою або нервово-м'язовою) можна кількісно визначити як зменшення максимальної сили до вільних м'язових скорочень унаслідок виснаження скоротливої здатності або нервово-м'язової передачі [2, 3].

Природа **когнітивної втоми** є складнішою, оскільки має більше суб'єктивних і особистісних чинників. Об'єктивну когнітивну втому, спричинену тривалим та/або складним когнітивним завданням, можна кількісно визначити як зниження вимірюваних когнітивних параметрів під час і після когнітивного завдання (наприклад, зміна часу реакції, її мінливість та/або точність). Виникнення і ступінь когнітивної втоми залежать від різних індивідуальних чинників (віку, статі, наявності захворювання), а також характеристик когнітивного завдання (тип завдання, тривалість, когнітивне навантаження) [3].

Психофізіологічні зміни при руховій втомі можна трактувати як захисний механізм, який регулює поведінку людини в напрямі пошуку відпочинку та збереження гомеостазу організму. Натомість фізіологічний сенс втоми, що виникає унаслідок тривалої пізнавальної діяльності, досі залишається остаточно незрозумілим. Деякі автори вважають, що кінцева функція когнітивної втоми – перенаправлення поведінки людини від поточної до ефективнішої та менш виснажливої діяльності [4, 5]. Інші стверджують, що разом із руховою

втомою когнітивна є захисним механізмом, що змушує людину припинити поточну діяльність в очікуванні майбутніх несприятливих функціональних наслідків [6, 7].

На рисунку 1 представлено адаптовану концепцію ситуативної рухової та когнітивної втоми, її взаємозалежні виміри і чинники [3]. Виконавча рухова та когнітивна втома, а також сприйнята рухова й когнітивна втома є взаємозалежними, мають свої детермінанти; своєю чергою, кожен із цих вимірів втоми залежить від чинників, пов'язаних із гомеостазом організму. Рухова та когнітивна втома можуть чинити шкідливий вплив на моторику і когнітивні функції, а в довгостроковій перспективі це може зумовити зниження якості життя (особливо в уразливих клінічних популяціях).

Втома в клінічному вимірі

Перелік диференційної діагностики втоми надто великий, щоб умістити його у формат однієї статті. Насамперед лікарям слід використовувати валідовані інструменти скринінгу, щоб виключити супутні розлади сну, настрою, вживання психоактивних речовин. Наприклад, відомо, що хронічна втома – постійний супутник депресії. Опитувальник PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) за результатами відповіді на 9 запитань ефективно виявляє великий депресивний розлад на первинній ланці з чутливістю

та специфічністю 83%. У такому разі пацієнту слід рекомендувати консультацію психіатра.

Зазвичай причини патологічної втоми розкриваються поступово, під час збору анамнезу, фізикального та інструментального обстеження серцево-судинної, дихальної, нервової систем. Причиною астенії та втомлюваності з боку внутрішніх органів можуть бути артеріальна гіпотензія, стенокардія, аритмії, серцева недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, легенева гіпертензія, патологія клапанів серця, гіпотиреоз, цироз печінки, запальні захворювання кишечника, хронічна хвороба нирок. До провідних неврологічних причин втоми належать розсіяний склероз, міастенія, хвороба Паркінсона, стеноз спинномозкового каналу тощо, стан після перенесеної нейроінфекції [1].

Лабораторні тести допомагають визначити гематологічні причини втоми, як-от анемія або лейкози, а також інфекційні чинники хронічної втоми, наприклад туберкульоз чи вірусний гепатит. Також необхідно переглянути медикаментозну терапію, щоб переконатися, що втома не є ятрогенною [1].

Незважаючи на комплексне обстеження, остаточний діагноз часто не встановлюється. В одному дослідженні, присвяченому первинному обстеженню молодих людей, які звернулися до закладів первинної медичної допомоги зі скаргами на втому без відомих супутніх захворювань, більшість пройшли обстеження, однак лише у 27% було діагностовано стан, що міг чітко пояснити втому. Найпоширенішими з них були анемія, дефіцит вітаміну B₁₂, інфекція, вагітність та психіатричні діагнози [1].

Крім зазначених причин втоми виокремлюють нозологічні форми, пов'язані з хронічною втомою.

Синдром хронічної втоми

Синдром хронічної втоми (СХВ), також відомий як міалгічний енцефаломієліт, є складним мультисистемним захворюванням, яке зазвичай характеризується сильною втомою, когнітивною дисфункцією, проблемами зі сном, вегетативною дисфункцією, нездужанням після фізичного навантаження, що може серйозно ускладнити життя пацієнтів [8, 9]. Вчені наголошують, що СХВ – це біологічний стан, а не психологічний розлад. Точний патогенез залишається не повністю з'ясованим. Вважається, що різні механізми та біохімічні зміни впливають на імунну систему, гормональну регуляцію та відповідь на окислювальний стрес. У пацієнтів із СХВ виявлено дисфункцію Т-клітин, підвищений рівень цитокінів і автоантитіл. Була запропонована інфекційна теорія СХВ, зокрема під підозрою опинилися вірус Епштейна – Барр (EBV), вірус герпесу людини (HHV)-6 і парвовірус людини В19, але причинно-наслідковий зв'язок так і не був підтверджений [9].

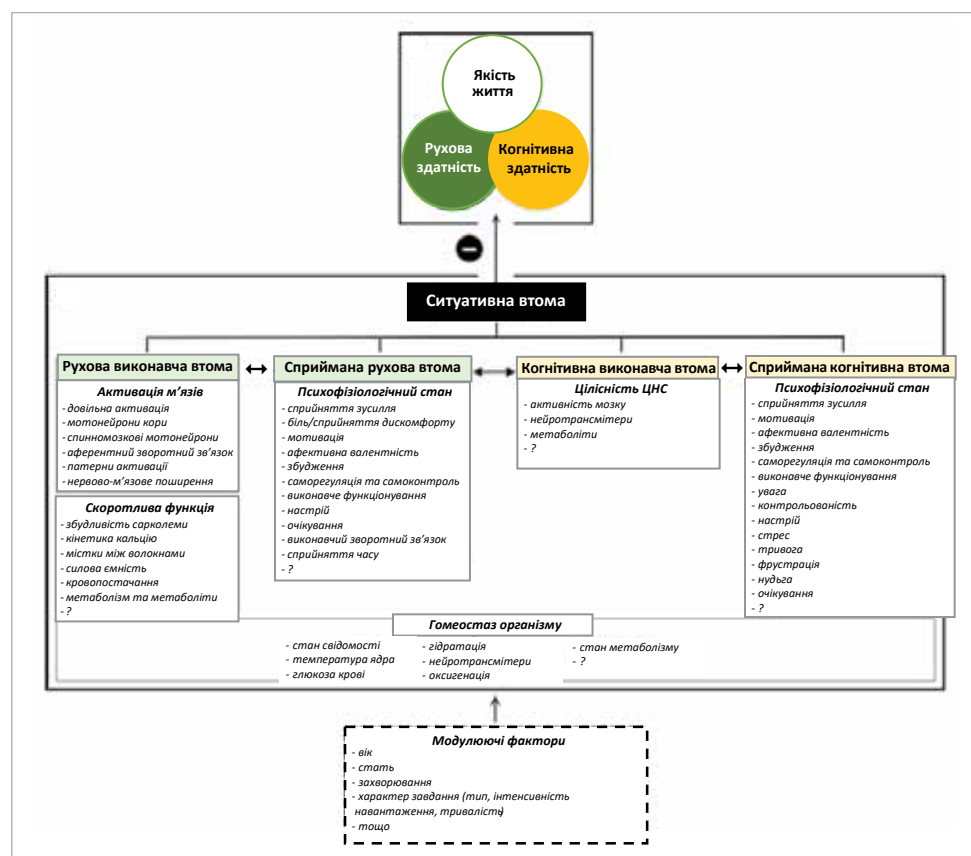


Рис. 1. Концепція ситуативної рухової та когнітивної втоми (адаповано за Behrens et al.) [3]

Примітки: двоспрямовані стрілки свідчать про взаємозалежність між усіма вимірами втоми; ? – невідомі або невивчені чинники, які належить додати в майбутньому.

Діагностика СХВ вимагає наявності таких 3 симптомів протягом >6 міс (вирозність симптомів має бути помірною або сильною протягом щонайменше половини часу) [8]:

1) втома – помітне зниження чи погіршення здатності пацієнта займатися діяльністю, яка йому подобалася до початку хвороби. Це порушення триває >6 міс, асоціюється з новою появою сильної втоми, не пов'язаної з фізичним навантаженням, не полегшується під час відпочинку;

2) нездужання після фізичного навантаження – хворі відчувають погіршення симптомів і функцій після впливу фізичних або когнітивних стресорів, які вони раніше добре переносили;

3) неосвіжаючий сон – хворі відчувають втому після нічного сну.

Виконання критерію для встановлення діагнозу СХВ вимагає 3 вищезазначених симптомів + 1 із таких додаткових симптомів:

- когнітивні порушення – проблеми з мисленням або виконавчими функціями, що погіршуються через навантаження, зусилля, стрес або нестачу часу;
- ортостатична непереносимість – погіршення симптомів після прийняття та збереження вертикальної пози. Симптоми зазвичай полегшуються, якщо знову лягти чи підняти ноги.

Сезонний афективний розлад

Сезонний афективний розлад (САР) визначають як пригнічений настрій та низький рівень енергії, пов'язаний з певною порогою року. Зазвичай найхарактернішими є зміни настрою, зниження продуктивності та соціальної активності за холодної пори року (т. зв. зима туга). Однак виокремлюють також літній САР, пов'язаний зі спекотною погодою. Згідно з діагностичними та статистичними настановами із психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5), САР є підтипом великого депресивного розладу (ВДР) або біполярного розладу I чи II типу, коли депресивні епізоди повторюються в певний сезон і повністю зникають або змінюються на манію чи гіпоманію в інші пори року. Втім, на думку багатьох учених, САР слід вважати окремим діагнозом, оскільки клінічні прояви та підходи до лікування відрізняються від таких ВДР. Окрім того, часто прояви САР не достатні для відповідності критеріям ВДР або манії, але така проблема є; її не можна ігнорувати [10, 11].

Патогенетичні теорії САР ґрунтуються на порушенні співвідношення нейромедіаторів і гормональних зсувах, пов'язаних зі зміною циркадіанних ритмів. Так, у людини швидкість обміну серотоніну в головному мозку є найнижчою в осінньо-зимовий період; зі збільшенням освітленості продукція серотоніну зростає. Деякі люди на довші ночі взимку можуть реагувати тривалішим нічним вивільненням мелатоніну – гормону, який викликає сон [10, 11].

Допомога за патологічної втоми

Стратегії допомоги пацієнтам зі скаргами на підвищену стомлюваність можна умовно розподілити на 3 напрями:

- 1) оптимізація лікування причинних захворювань, якщо такі виявлені;
- 2) модифікація способу життя (режим роботи та відпочинку, гігієна сну, здорове харчування);



Рис. 2. Хибне коло тривоги, яке виникає унаслідок поведінки уникання [13]

3) робота із психологічною складовою (сприйняттям) втоми та відповідні зміни поведінки, спрямовані на збереження енергії (когнітивно-поведінкова терапія – КПТ, тренування витривалості).

Для деяких причин втоми існує специфічне лікування. Так, за САР досить ефективною виявилася фототерапія, оскільки одним із ключових механізмів розвитку цього синдрому є недостатня активація світлом [10].

Важлива складова консультування пацієнтів – поведінкова терапія. Рандомізоване контрольне дослідження, проведене 2011 року в Сполученому Королівстві, показало, що КПТ і тренування витривалості з поступовим підвищенням навантаження покращують результати лікування СХВ при спільному застосуванні [12].

Під час сеансів КПТ терапевт допомагає пацієнтам переосмислити свої уявлення про втому та її вплив на життєдіяльність, розпізнає поведінку, яка викликає у них відчуття більшої втоми, та мінімізує таку поведінку чи навчає пацієнтів тому, як замінити її на адаптивніші стратегії. Численні випробування та Кокранівські огляди показали позитивні переваги КПТ щодо зменшення втомлюваності та нездужання після фізичних навантажень, покращення настрою як у підлітків, так і в дорослих хворих [8].

Тренування витривалості передбачає контрольоване поступове збільшення тривалості та інтенсивності фізичної активності. Після дослідження РАСЕ, яке продемонструвало ефективність при втомі та функціональних порушеннях, цей вид терапії здобув широку популярність. У дослідженні заохочували учасників поступово збільшувати час своєї фізичної активності до кінцевої цілі – 30 хв легких вправ 5 днів/тиж, намагаючись уникати перенапруження; така стратегія виявилася досить ефективною [12].

Немедикаментозні методи складають основу довготривалої стратегії подолання втоми, а в деяких випадках це єдино можливі втручання.

Майстерклас із КПТ. Подолання поведінки уникнення та пошуку безпеки

Пацієнти із хронічною втомою часто демонструють типову поведінку уникнення будь-яких навантажень або соціальних контактів через страх знову

відчуття себе виснаженим. Коли ми відчуваємо тривогу, то зазвичай хочемо якнайшвидше втекти від складної ситуації або зробити щось, щоб ситуація стала безпечною. У справді небезпечній ситуації така реакція була б розумною. Проблеми починаються тоді, коли ми намагаємося уникнути ситуацій, які насправді не є небезпечними [13].

Наслідок такого надмірного уникнення – хибне коло тривоги (рис. 2). Що більше ми намагаємося уникнути ситуації, яка провокує тривогу, то більше зміцнюємо ідею того, що є чого боятися. В довгостроковій перспективі це означає, що ми починаємо все більше

боятися й уникаємо все більшої кількості речей. Так ми ніколи не дізнаємося, що ситуація була не настільки поганою і що ми б із нею впоралися.

Наступне найкраще рішення – зробити все можливе, щоб мінімізувати ймовірність того, що щось піде не так. Те, що ми робимо для запобігання поганому розвитку подій – поведінка, спрямована на безпеку. Проте передбачити все неможливо, а тривожність підживлюється такою поведінкою.

Як розірвати хибне коло поведінки уникнення? Запропонуйте своїм пацієнтам провести поведінковий експеримент.

Крок 1. Визначте проблему

• Спитайте себе: яких ситуацій я уникаю, оскільки вони зумовлюють у мене тривогу?

• Чи є у мене «хитрощі», які я використовую, щоб почуватися комфортніше в ситуаціях, що спричиняють тривогу?

• Якщо це допоможе, спробуйте скласти два списки:

- 1) речей, яких ви уникали, які ви хотіли б почати робити знову;
- 2) поведінкових «хитрощів», спрямованих на безпеку, якими ви користувалися, але хочете позбутися.

Крок 2. Запитайте себе «чому?»

• Які думки спонукають мене уникати таких ситуацій?

• Про що я хвилююся?

• Що я передбачаю, що станеться?

Запишіть свої відповіді.

Продовження на стор. 14.

Гамалате® В₆

Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

➤ ГАМК
➤ В₆
➤ ГАБОМ

➤ МГГ

Фармакологічна група. Психостимулюючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X. Показання. Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами: емоційної лабільності; порушення концентрації уваги та пам'яті; депресії та астенії; низької здатності до адаптації. Побічні реакції. При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції дози. Не виключена поява алергічних реакцій. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, у-аміномасляна кислота; гостра ниркова недостатність; піридоксин гідрохлорид; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики.

За лаштунками втоми: сучасні уявлення та стратегії подолання

Продовження. Початок на стор. 12.

Крок 3. Перевірте свою тривожну інтерпретацію в експерименті

- Виберіть одне тривожне припущення / тривожну думку як ціль.
- Визначте поведінку, спрямовану на безпеку / стратегію уникнення.

Запитайте себе:

1) Що я можу зробити інакше, ніж зазвичай, для перевірки цього припущення?

2) Як мені знати, що нічого не пішло не так, якщо я не використовував свою поведінку, спрямовану на безпеку?

3) Що може піти не так? Що мені потрібно пам'ятати, якщо все піде не так?

Крок 4. Оцініть результати

- Що сталося, коли я вчинив інакше?
- Що це говорить мені про моє тривожне припущення / занепокоєння?

Поведінкові експерименти потрібно практикувати часто, щоб збільшити шанси глибоко змінити переконання та усунути цикл тривоги [13].

Психофармакотерапія

Медикаментозна терапія астенії та втоми недостатньо вивчена. Жоден із психофармакологічних засобів не має прямих показань для лікування втоми. В клінічних дослідженнях, присвячених лікуванню тривожних і депресивних розладів, рідко проводилося оцінювання фізичної чи когнітивної витривалості як кінцевих точок. Наявні докази та експертні оцінки переважно стосуються застосування антидепресантів у лікуванні СХВ.

Трициклічні антидепресанти показали різний ступінь успіху в покращенні сну, сприйняття болю та важкості втоми [14]. Дози, які використовувалися, зазвичай були нижчими за дози для лікування депресії [15]. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну / норадреналіну (SNRI) використовувалися для лікування депресії, тривоги, які або супроводжують хворобливий процес синдрому хронічної втоми, або виникають як її наслідок. Окрім антидепресивного ефекту, SNRI мають додаткову перевагу, оскільки забезпечують полегшення невротичного болю. Однак ані SSRI, ані SNRI не впливають безпосередньо на основну патофізіологію процесу захворювання [8].

Гамалате В₆ – обґрунтована ноотропна терапія

Серед ноотропних засобів, що застосовуються з метою підвищення працездатності, витривалості та подолання стресу, заслуговує на увагу комбінований препарат з унікальним складом активних речовин – Гамалате В₆. За класифікацією АТХ Гамалате В₆ належить до фармакотерапевтичної групи психостимуляторів і ноотропних засобів (код АТХ N06BX).

Одна таблетка Гамалате В₆ містить:

- магнію глутамату гідробромиду 75 мг;

- γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) 75 мг;

- γ-аміно-β-оксимасляної кислоти (ГАБОМ) 37 мг;

- вітаміну В₆ (піридоксину гідрохлориду) 37 мг.

Завдяки такій композиції лікарський засіб чинить нейрорегулювальну дію на процеси в головному мозку, спричиняє легкий седативний та церебротонічний ефект, при цьому активні компоненти є природними метаболітами, тому практично не зумовлюють побічних ефектів, що допомагає подолати астенію, а також покращити адаптацію до навантажень без втрати якості життя.

Препарат показаний дорослим пацієнтам як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами:

- ✓ емоційної лабільності;
- ✓ порушення концентрації уваги та пам'яті;
- ✓ депресії та астенії;
- ✓ низької здатності до адаптації.

Одним з універсальних механізмів порушення роботи головного мозку є дефіцит гальмування, пов'язаний зі зменшенням рівня ГАМК – основного гальмівного нейромедіатора. Прийом Гамалате В₆ забезпечує екзогенне надходження ГАМК до нервової системи, а високий рівень ГАМК, своєю чергою, забезпечує такі ефекти:

- ☑ чинить нейротрансмітерну функцію, пригнічує процеси збудження;
- ☑ бере участь у транспортуванні та використанні глюкози в мозку;
- ☑ бере участь у клітинному диханні та оксидативному фосфорилуванні;
- ☑ сприяє з'єднанню визначених амінокислот (лейцин, аланін, фенілаланін) у білки;
- ☑ бере участь у регуляції синтезу протеїнів у головному мозку.

За даними клінічних досліджень, ГАМК зменшує вплив стресу, є важливим модулятором настрою, поліпшує сприйняття, концентрацію та пам'ять [16, 17].

γ-Аміно-β-оксимасляна кислота (ГАБОМ) – побічний продукт синтезу ГАМК, що має ще сильніший гальмівний вплив. Чинить протисудомну дію, що реалізується через холінергічний механізм, покращує пам'ять і здатність до навчання.

Важливу роль у ЦНС відіграє магній. Його дефіцит проявляється астенією, втомою, епілептиформною активністю та порушеннями гуморального імунітету [18].

Оригінальна молекула магнію глутамату гідробромід (МГГ), що входить до складу Гамалате В₆, діє як частковий (парціальний) агоніст L-глутамату та спричиняє зменшення стимуляції, м'який седативний ефект. Це відрізняє його від транквілізаторів бензодіазепінового ряду, які мають пряму інгібувальну дію, пов'язану з високим рівнем побічних ефектів. Заспокійлива дія МГГ не пов'язана зі зменшенням уваги та концентрації.

Вітамін В₆ (піридоксин) – коензим у реакції синтезу ГАМК із глутамінової кислоти, крім того, цей вітамін є необхідним кофактором численних реакцій енергетичного та пластичного обміну в усіх тканинах організму. У фосфорильованій формі піридоксин забезпечує процеси декарбоксілювання, переамінування, дезамінування амінокислот, бере участь у синтезі білка, ферментів, гемоглобіну, простагландинів, обміні серотоніну, катехоламінів [19].

Гамалате В₆ призначають дорослим по 2 таблетки 2-3 р/добу. Тривалість лікування визначається лікарем індивідуально (від 1 до 6 міс за інструкцією) і залежить від стану пацієнта та перебігу захворювання.

Безпечність компонентів Гамалате В₆ дозволяє призначати цей лікарський засіб широкому колу хворих із причинними та супутніми щодо астенії захворюваннями без побоювання лікарських взаємодій і втрати прихильності через додаткові побічні ефекти. Винятками є гостра ниркова недостатність, за якої Гамалате В₆ протипоказаний

через уміст ГАМК, а також виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення (у зв'язку з можливістю підвищення кислотності шлункового соку через уміст піридоксину гідрохлориду).

За комплексного застосування Гамалате В₆ з бензодіазепіновими транквілізаторами, а також з іншими седативними засобами спостерігається взаємне потенціювання ефекту, що слід враховувати при підборі доз. Єдиний лікарський засіб, з яким Гамалате В₆ не сумісний, – леводопа. Піридоксину гідрохлорид за одночасного застосування посилює периферичне декарбоксілювання леводопи і в такий спосіб знижує її антипаркінсонічну дію.

Включення Гамалате В₆ до комплексної терапії хронічної втоми, депресії, астенії сприяє відновленню когнітивних функцій, нормалізації сну та настрою, що підвищує адаптаційний резерв організму й фізичну витривалість, допомагає повернутися до активного способу життя, продуктивної діяльності.

Література

1. Latimer KM, Gunther A, Kopec M. Fatigue in Adults: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2023 Jul;108(1):58-69. PMID: 37440739.
2. Enoka RM, Duchateau J. Translating fatigue to human performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48:2228-38. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000929>.
3. Behrens M, Gube M, Chaabene H, Prieske O, Zenon A, Broscheid KC, Schega L, Husmann F, Weippert M. Fatigue and Human Performance: An Updated Framework. *Sports Med*. 2023 Jan;53(1):7-31. doi: 10.1007/s40279-022-01748-2. Epub 2022 Oct 18.
4. Boksem MAS, Tops M. Mental fatigue: costs and benefits. *Brain Res Rev*. 2008;59:125-39. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.001>.
5. Kurzban R. The sense of effort. *Curr Opin Psychol*. 2016;7:67. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2015.08.003>.
6. Benoit C-E, Solopchuk O, Borragán G, Carbonnelle A, van Durme S, Zénon A. Cognitive task avoidance correlates with fatigue-induced performance decrement but not with subjective fatigue. *Neuropsychologia*. 2019;123:30-40. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.06.017>.
7. Gergelyfi M, Sanz-Arigitá E, Solopchuk O, Dricot L, Jacob B, Zénon A. Mental fatigue correlates with depression of task-related network and augmented DMN activity but spares the reward circuit. *Neuroimage*. 2021;243:118532. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118532>.
8. Amit Sapra; Priyanka Bhandari. Chronic Fatigue Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557676/>
9. Cortes Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Aug 07;9(3).
10. Galima SV, Vogel SR, Kowalski AW. Seasonal Affective Disorder: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2020 Dec 1;102(11):668-672. PMID: 33252911.
11. Fonte A, Coutinho B. Seasonal sensitivity and psychiatric morbidity: study about seasonal affective disorder. *BMC Psychiatry*. 2021 Jun 29;21(1):317. doi: 10.1186/s12888-021-03313-z.
12. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, Baber HL, Burgess M, Clark LV, Cox DL, Bavinton J, Angus BJ, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M., PACE trial management group. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 2011 Mar 05;377(9768):823-36.
13. Wellbeing with Fatigue. Booklet for Participants. https://www.steps2wellbeing.co.uk/_document/content/page_section/wellbeing_with_fatigue_workbook_1_281.pdf
14. Castro-Marrero J, Sáez-Francàs N, Santillo D, Alegre J. Treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: all roads lead to Rome. *Br J Pharmacol*. 2017 Mar;174(5):345-369.
15. Clemons A, Vasiadi M, Kempuraj D, Kourelis T, Vandoros G, Theoharides TC. Amitriptyline and prochlorperazine inhibit proinflammatory mediator release from human mast cells: possible relevance to chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Jun;31(3):385-7.
16. Dolfen N, Veldman MP, Gann MA, von Leupoldt A, Puts NAJ, Edden RAE, Mikkelsen M, Swinnen S, Schwabe L, Alibou G, King BR. A role for GABA in the modulation of striatal and hippocampal systems under stress. *Commun Biol*. 2021 Sep 2;4(1):1033. doi: 10.1038/s42003-021-02535-x.
17. Abdou AM, Higashiguchi S, Horie K, Kim M, Hatta H, Yokogoshi H. Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. *Biofactors*. 2006;26(3):201-8. doi: 10.1002/biof.5520260305.
18. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, Bienkowski P, Yaltsewa N, Amessou M, Noah L, Pouteau E. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients*. 2020 Nov 28;12(12):3672. doi: 10.3390/nu12123672.
19. Ahmad I, Mirza T, Qadeer K, Nazim U, Vaid FH. Vitamin B6: deficiency diseases and methods of analysis. *Pak J Pharm Sci*. 2013 Sep;26(5):1057-69. PMID: 24035968.

Підготував Ігор Петренко

Біомаркери епілепсії

Епілепсія – хронічне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке характеризується дисбалансом електричної активності нейронів, що зумовлює різні рецидивні та непередбачувані судомні, а також має стійку схильність до виникнення епілептичних нападів; супроводжується нейробіологічними, когнітивними, психологічними, соціальними наслідками цього стану. Згідно з останнім дослідженням Global Burden of Disease (Глобальний тягар хвороб), епілепсія вважається другим найсерйознішим неврологічним захворюванням у світі. До 1% населення земної кулі страждають на активну епілепсію, що становить ≈50 млн осіб [1, 2]. Щороку в 2,4 млн людей діагностують епілепсію (кожні 13 с – новий випадок). У розвинених країнах щороку реєструється від 30 до 50 нових випадків на 100 тис. осіб загального населення. У країнах зі слабкою економікою цей показник є удвічі вищим, що пов'язано з підвищеним ризиком ендемічних захворювань, пологових травм, відмінностями в медичній інфраструктурі, низькою доступністю профілактичних програм здоров'я [3].

Класифікація епілепсії є комплексною і складається з різних рівнів: від типів нападів до синдромів епілепсії, які включають такі клінічні ознаки, як вік початку захворювання, специфічна етіологія та супутні захворювання. Згідно з останньою класифікацією Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE), вона може належати до генетичної, структурної, інфекційної, метаболічної, імунної або невідомої етіології [4].

Патофізіологія

Епілептогенез – це процес, за якого нормальний мозок зазнає структурних і функціональних змін, що спричиняють підвищену схильність до судомної активності. Точні механізми, котрі визначають патогенез епілепсії, досі залишаються незрозумілими. Численні дані свідчать про те, що причини можуть бути багатofакторними. Істотну роль в епілептогенезі відіграє дисбаланс між збудженням і гальмуванням. Це належить до двох нейротрансмітерів: γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) і глутамату. Крім глутаматергічної системи, існують декілька інших гіпотез виникнення цього захворювання: порушення гематоенцефалічного бар'єра, нейродегенерація, окислювальний стрес, нейрозапалення.

За версією ILAE, діагноз епілепсії може бути встановлено за наявності однієї з таких умов:

✓ щонайменше 2 неспровоковані напади, які виявляються протягом 24 год окремо;

✓ 1 неспровокований (або рефлекторний) напад, імовірність повторення нападів, схожих на перший; загальний ризик рецидиву після 2 неспровокованих нападів, що відбуваються протягом подальших 10 років.

З 1% населення світу, які страждають на епілепсію, 30% є стійкими до лікарських препаратів. Лікарсько-резистентна епілепсія визначається як невдача адекватних випробувань 2 переносимих, правильно обраних і застосовуваних схем протиепілептичних препаратів (як монотерапія або в комбінації) для досягнення стійкості від нападів. Для цих пацієнтів дослідження з використанням нових протисудомних та протиепілептичних препаратів мають вирішальне значення. Однак на фармацевтичному ринку вже є >30 препаратів, але відсоток хворих із лікарською стійкістю не змінився, тому важливо розробити біомаркери, які можуть передбачити судомні цих пацієнтів [5].

Біомаркери епілептогенезу

Біомаркери епілептогенезу визначаються як об'єктивно вимірювана характеристика біологічного процесу, що достовірно свідчить про розвиток, наявність, тяжкість, прогресування або локалізацію епілептогенного порушення. Вони класифікуються на діагностичні, прогностичні та інші біомаркери. Діагностичний біомаркер надає інформацію про клінічний статус, наприклад ступінь, локалізацію, тяжкість епілепсії та чутливість за використання специфічних методів лікування. Прогностичні біомаркери дозволяють прогнозувати майбутні клінічні ознаки, як-от прогресування, ремісія чи лікування. Діагностичні маркери корисні для виявлення або підтвердження епілептичного стану, тоді як прогностичні дозволяють прогнозувати тяжкість епілепсії, швидкість прогресування та розвиток супутніх захворювань. Інші біомаркери використовуються для прогнозування виникнення психічних і когнітивних супутніх захворювань або раптової смерті. Ідентифікація дійсних біомаркерів за епілепсії є украй

бажаною з метою прогнозування початку епілептичного стану, моніторингу прогресування захворювання та визначення фармакорезистентності [6, 7]. Основні цілі для ідентифікації біомаркерів епілепсії – індивідуалізувати та оптимізувати лікування.

Отже, концепція розробки таргетних методів лікування епілепсії залежить від розробки біомаркерів, що дозволяють проводити індивідуальне лікування. Одним із важливих питань є профілактика розвитку епілептичних нападів. Щонайменше 15% усіх випадків епілепсії спричинені гострими ушкодженнями мозку, як-от черепно-мозкова травма (ЧМТ), інсульт або нейроінфекція. Значну частку займають генетичні епілепсії із передбачуваним сімейним анамнезом. В обох випадках існує часовий проміжок між появою схильності до епілепсії та розвитком самого захворювання, протягом якого можна застосовувати лікування для запобігання або зміни процесу епілептогенезу.

Були проведені численні дослідження, які мали на меті пошук цих біомаркерів. У таких наукових працях вивчалися різні біохімічні молекули як потенційні, діагностичні та прогностичні біомаркери [8]. Їх можна розподілити на такі групи: генетичні біомаркери, мікроРНК, структурні біомаркери, функціональні, метаболічні, а також біомаркери нейрозапалення та мікросудинних ушкоджень. Дедалі більше даних свідчить про те, що генетичні чинники відіграють істотну роль за багатьох синдромів епілепсії.

Генетичні біомаркери

Генетичні мутації можуть бути причиною епілепсії, оскільки вони роблять мозок уразливішим для розвитку цього захворювання, особливо після набуттої травми головного мозку (ішемічний інсульт або ЧМТ), а також можуть вплинути на реакцію пацієнта під час лікування [9, 10]. Генетичні маркери мають великий потенціал як біомаркери, оскільки молекула ДНК є легкодоступною.

Численні генні дефекти, що лежать в основі різних форм епілепсії, були ідентифіковані, причому більшість цих генів кодує білки.

Їх можна розподілити на такі групи:

1) гени, що беруть участь у ГАМК-ергічній нейротрансмісії, як-от ГАМК-гени субодиниць рецепторів GABRB1, GABRB2, GABRB3 та GABRG2, а також ген GAD1;

2) гени, які беруть участь у регуляції збудливості нейронів (SCN1A, PDYN, MTHFR та ASIC1a);

3) гени, котрі кодує прозапальні медіатори (CD40, інтерлейкін 1β, інтерлейкін 1α та рецептор інтерлейкіну 1 блок-антагоніст);

4) однонуклеотидний поліморфізм (SNP) в АТФ-чутливому KCNJ10;

5) гени, що беруть участь у захисті від окислювального стресу (ALDH2, NFE2L2 та PRNP);

6) поліморфізми генів, пов'язаних із міжклітинними взаємодіями (PCDH7, NRG1, BDNF);

7) гени, пов'язані з пластичністю та збудливістю нейронів (компонент комплементу C3).

У таблиці 1 представлено гени з алельними варіантами, пов'язані з підвищеною сприйнятливостю для розвитку епілепсії.

МікроРНК

МікроРНК – ендегенний клас коротких некодувальних молекул РНК завдовжки ≈22 нуклеотидів, що відіграють важливу роль у посттранскрипційній регуляції генів через зв'язування з матричною РНК (мРНК). Дія мікроРНК дуже різноманітна та є тісно пов'язаною з багатьма процесами, що відбуваються в організмі: підтримання стабільності геному, імунні реакції, диференціювання, проліферація, апоптоз клітин (як у нормі, так і в разі різноманітних патологій). Механізм дії мікроРНК полягає у тому, що вони змушують ген «замовкнути»

Таблиця 1. Гени з алельними варіантами, пов'язані з підвищеною сприйнятливостю до розвитку епілепсії

Ген	SNP або поліморфізм	Функція та актуальність
Посттравматична епілепсія		
ADORA1 (рецептор аденозину А1)	rs3766553 rs10920573	Гальмування нейромодуляції, протисудомні властивості
APOE (аполіпротеїн Е)	ε4 статус	Зв'язування, інтерналізація та катаболізм ліпопротеїнових частинок. Алель ε4 підвищує ризик посттравматичних судом після ЧМТ
GAD1 (декарбоксилаза глутамінової кислоти)	rs3828275 rs769391 rs3791878	Інгібування нейротрансмісії. Фермент, що каталізує продукування ГАМК із L-глутамінової кислоти
IL-1B (інтерлейкін 1B)	rs1143634	Прозапальний цитокін. Генотип СТ, пов'язаний зі зниженням рівня IL-1B у сироватці
MTHFR (метилентетрагідрофолатредуктаза)	rs1801133	Генотип ТТ, пов'язаний з підвищеним рівнем проконвульсивного гомоцистеїну в плазмі/сироватці. Сприяє епілепсії після ЧМТ
Постінсультна епілепсія		
CD40 (молекула CD40), рецептор ФНП (фактор некрозу пухлини-α) суперсімейство 5	rs1883832	Прозапальна дія. Алель Т, пов'язана зі збільшенням рівня sCD40L у плазмі. Експресія мРНК CD40 в мононуклеарних клітинах периферичної крові
АЛДГ2 (мітохондріальна альдегіддегідрогеназа 2)	rs671	Бере участь у метаболізмі алкоголю, захищає від окислювального стресу. Алель пов'язана з вищими рівнями в плазмі маркера окислювального стресу 4-гідрокси-2-ноненаль (4-HNE)
Інше (етіологія не уточнена)		
AQP4 (аквапорин 4)	ss119336753 ss119336753 rs1058424	Гліальний водяний канал
АЛДХ5А1 (альдегіддегідрогеназа 5)	rs1883415	Метаболізм ГАМК. Алель С, що впливає на зв'язування Egr-3 із промотором ALDH5A1. Це зумовлює вищу експресію мРНК ALDH5A1
CAMSAP1L1 (нальмодулін)	rs6660197	Цитоскелетний білок, що регулює організацію клітинних органел
C3 (компонент комплементу C3)	DNP: F100472	Активізація комплементу. Бере участь в елімінації синапсів під час розвитку та дорослого нейрогенезу
GABRB1 (рецептор ГАБАА бета 1)	G1465A	Субодиниця рецептора ГАМК. Пов'язана зі скроневою епілепсією
5-HT-1B (рецептор серотоніну 1B)	rs6296	Рецептор серотоніну. Алель G зустрічається в пацієнтів зі скроневою епілепсією
IL1A (IL1α, інтерлейкін 1α)	rs1800587	Прозапальний цитокін. Пов'язаний зі склерозом гіпокампа в пацієнтів при скроневої епілепсії
IL1B (IL-1B, інтерлейкін 1B)	rs16944	Прозапальний цитокін. Пов'язаний зі склерозом гіпокампа в пацієнтів при скроневої епілепсії
TIMP4 (тканинний інгібітор металопротеїнази 4)	rs3755724	Чинник запалення. Пов'язаний зі схильністю до осередкової епілепсії
SCN1A (альфа-субодиниця Na ⁺ -каналу)	rs6732655	Потенціалзалежний Na ⁺ -канал. Мутації виявлено за низки пароксизмальних неврологічних розладів. Належить до групи загальної епілепсії

декількома способами. По-перше, пригнічують експресію генів шляхом взаємодії з мРНК, при цьому мікроРНК приєднуються до мРНК, що спричиняє блокування процесу трансляції (синтез білка) та деградацію мРНК. Другий варіант виключення гена – транскрипційний, коли мікроРНК у складі полібілкового комплексу зумовлюють епігенетичні модифікації геному (метилування ДНК, деацетилювання і метилування гістонів). Зазвичай зв'язок мікроРНК із мРНК зумовлює її деградацію або перешкоджає зчитуванню білок-кодувальної послідовності. Вони наявні в біологічних рідинах та тканинах головного мозку, де пов'язані з білками чи інкапсульовані до внутрішньоклітинних везикул. Циркулювальні мікроРНК можуть активно виділятися з патологічних тканин за деяких захворювань. Існує тісний взаємозв'язок між циркулювальними та тканинними мікроРНК. МікроРНК контролюють експресію генів, мішенню яких є мРНК, а також відіграють ключову роль в епілептогенезі шляхом регуляції збудливості нейронів [11-14].

Циркулювальні мікроРНК за епілепсії у людини

Як основні мікроРНК-регульовані патогенетичні шляхи епілепсії виокремлюють контроль клітинного циклу, модифікацію іонних каналів, ремоделювання тканин, нейронну пластичність, регуляцію транскрипції та експресії генів, нейрозапалення, апоптоз. Цікава особливість мікроРНК – вони можуть секретуватися і надалі виявлятися в деяких біологічних рідинах людини (сльозах, молоці, сироватці, плазмі, слині та сечі) як у фізіологічних умовах, так і при патології. Ця особливість робить мікроРНК перспективною молекулою для діагностики захворювання, прогнозу чи розробки нових терапевтичних засобів. Хоча рівень експресії мікроРНК у біологічних рідинах є незначним, у разі використання спеціально розроблених комерційних наборів існує можливість їхнього виділення, ампліфікації, ідентифікації за допомогою кількісного методу ПЛР у реальному часі чи секвенування наступного покоління (NGS). Отже, мікроРНК через їхню стабільність та простоту оцінки є неінвазивними біомаркерами [15, 16]. На сьогодні ідентифіковано >100 різних мікроРНК [17]. Наявні докази того, що циркулювальні мікроРНК у біологічних рідинах можуть бути корисними біомаркерами за uszkodження головного мозку. Вважається, що цей пул мікроРНК виникає унаслідок uszkodження чи порушення гематоенцефалічного бар'єра.

Перше дослідження мікроРНК при епілепсії людини з'явилося в 2010 р.; тоді було виявлено збільшення рівнів мікроРНК-146а в гіпокампі. Пізніше дослідники повідомили про повногеномний аналіз експресії мікроРНК, а також отримали докази порушення регуляції шляху біогенезу мікроРНК за епілепсії у людини.

Сучасні наукові дані свідчать про те, що мікроРНК, як-от gno-miR-9a-3p та Hsa-miR-301a-3p, концентрація котрих змінюється до появи першого епілептичного нападу, є потенційними кандидатами як біомаркерів епілептогенезу, а також мають найкращу діагностичну цінність для резистентної епілепсії.

У таблиці 2 узагальнено нещодавні дослідження з мікроРНК як діагностичних біомаркерів епілепсії.

Ферменти та білки Креатинкіназа (КК)

Біологічними кандидатами (як маркери епілепсії) розглянуто ферменти. Зокрема, рівень КК у крові зазвичай підвищується після генералізованої епілепсії. Однак підвищені рівні КК завжди необхідно інтерпретувати обережно для виключення інших клінічних станів [18, 19]. Підвищені рівні КК мають чутливість 75%, специфічність становить 86%, позитивна прогностична цінність складає 63%, негативна прогностична цінність – 91%.

Нейроспецифічна ендолаза (NSE)

NSE – димерний внутрішньоклітинний гліколітичний фермент, наявний у нейронах і клітинах нейроектодермального походження. Фізіологічно не секретується, але вивільняється при таких

патологічних станах, як uszkodження нейронів, а також виявляється в периферійному кровообігу внаслідок порушення гематоенцефалічного бар'єра. NSE може бути підвищеною після різних ентеральних типів фебрільних та афебрільних судом [20, 21].

Матриксні металопротеїнази (ММР)

ММР – це цинкозалежні ендопептидази, які беруть участь у регуляції складу клітинного матриксу. Вони продукуються нейронами (меншою мірою гліальними клітинами), відіграють вирішальну роль у пренатальному періоді (в ембріогенезі, морфогенезі) та постнатальному розвитку (за ремоделювання тканин). ММР беруть участь у патологічному механізмі нейродегенеративних розладів (хвороба Альцгеймера), в разі ішемії, нейротравми, новоутворень, запалень та епілепсії [22-25]. При патологічних станах стимуляція ММР активується цитокінами імунних клітин. Під час епілептичної активності активація ММР-9 залежить від входу Ca^{2+} [26]. ММР впливають на проникність ГЕБ і модулювання запальної реакції. Експресія ММР-2 та ММР-9 підвищується в головному мозку пацієнтів з епілепсією, а рівні ММР-9 збільшуються після судом у сироватці.

Білок S-100B

S-100B – інтегральний структурний білок ЦНС, здебільшого наявний в астроцитах. Він розглядається насамперед як потенційний периферійний біохімічний маркер активації астроглії. Проведені дослідження на тваринах з епілепсією та зразках біопсії головного мозку від хворих на епілепсію показали підвищення рівня білка S-100B у тканинах головного мозку. В багатьох раніше проведених випробуваннях підвищений рівень білка S-100B був пов'язаний з різними неврологічними станами, включаючи субарахноїдальний крововилив, цереброваскулярні ішемічні інсульти, травматичні ураження головного мозку, інфекції ЦНС, а також з іншими неврологічними захворюваннями.

Однак лише в небагатьох дослідженнях вивчалися рівні білка S-100B у сироватці крові за епілепсії (у дорослих). Так, у 1999 р. Штейнхоф і співавт. повідомили, що рівень сироваткового білка S-100B був значно вищим у спинномозковій рідині пацієнтів зі скроневою епілепсією порівняно з рівнями в контрольній групі. Зазвичай білок S-100B має короткий період напіввиведення із сироватки (коливається в межах 25-113 хв); це має обмеження щодо його визначення. Проте рівень білка S-100B у сироватці може бути чутливим біохімічним маркером uszkodження нейронів при епілепсії у дітей. Зрозуміло, що необхідні подальші випробування з більшою популяцією пацієнтів, а також порівняння з іншими причинами ураження ЦНС.

Молекули запалення

Нейрозапалення – характерна риса більшості типів епілепсії. Цей процес характеризується синтезом цитокинів і хемокинів, які вивільняються за uszkodження тканини, з мікроглії, астроцитів, нейронів. Дані клінічних досліджень показали, що нейрозапалення є відмінною рисою епілептичного вогнища при фармакорезистентних епілепсіях. Крім того, нейрозапальні механізми сприяють виникненню нападів. Клінічні та експериментальні дані підтверджують теорію про те, що запальні молекули утворюють основний компонент у розвитку епілептогенезу. Деякі цитокини (поряд з іншими молекулами запалення) залучаються до процесу після епілептичного нападу. Локальне чи периферійне ураження ЦНС зумовлює вивільнення запальних молекул, а також ініціює певні запальні події. Згодом це може спровокувати окремі напади, що ще більше посилює процес запалення, отже, й епілептогенез.

Інтерлейкін-1β (IL-1β)

У ЦНС прозапальний цитокін IL-1β зазвичай виявляється в низьких кількостях. Однак за певних умов, як-от активний напад чи інфекція, він підвищується

в головному мозку [27]. В мишей, які отримували IL-1Ra (антагоніст рецептора IL-1), спостерігалася схильність до зниження розвитку як судом, так і когнітивних порушень [28]. Коли цитокини IL-1 конститутивно експресуються при дуже низьких рівнях у ЦНС людини, вони часто підвищені в головному мозку за певних патологічних станів, наприклад під час активного нападу, гіпоксичного uszkodження та в процесі інфекції [29]. У нещодавніх клінічних дослідженнях повідомлялося про зміни рівня IL-1β у крові, спинномозковій рідині та тканині мозку. Істотну різницю рівня IL-1β виявлено в СМР; його вміст був підвищений у хворих із генералізованими тонікоклонічними судомами порівняно з контрольною групою. Підвищення рівня також свідчить про значну позитивну кореляцію із тривалістю і частотою нападів [30]. Повідомлялося про зниження співвідношення IL-1ra/IL-1β після нападу, що спричиняє посилення впливу прозапального IL-1β та може свідчити про прозапальний стан у головному мозку.

Інтерлейкін-6 (IL-6)

IL-6 – основний прозапальний цитокін, що бере участь у гострій фазі імунної відповіді. Напади спричиняють зміни рівнів IL-6 як у СМР, так і в периферійній крові. Величини цих змін пов'язані з тяжкістю нападів. Рівні IL-6 значно підвищені після GTCS-рецидиву (генералізований тонікоклонічний напад, раніше відомий як великий судомний, визначається як напад, що має тонічну фазу, за котрою спостерігаються клонічні м'язові скорочення), тоді як після поодиноких тонікоклонічних або тривалих парціальних нападів рівень IL-6 підвищений меншою мірою [31, 32]. Це свідчить про позитивну кореляцію між ступенем активації IL-6 і тяжкістю активності церебральної епілепсії. Метааналіз рівнів IL-6 у сироватці пацієнтів зі скроневою епілепсією виявив значне його підвищення [33]. Рівень IL-6 збільшений у хворих на епілепсію, проте неможливо пояснити, чи це є причиною або наслідком хвороби. Дослідження цих випадків показало, що після блокування IL-6R моноклональним антитілом тоцилізумабом може бути досягнута ремісія епілептичних симптомів. Це свідчить про ефективність тоцилізумабу в лікуванні синаптичних захворювань, що потребує подальшого підтвердження контрольованими дослідженнями [34].

Інтерлейкін-8 (IL-8)

Прозапальний цитокін IL-8 сприяє зростанню нейронів після травми, стимулює продукцію факторів росту нервів (є як ушкоджувальними, так і репаративними функціями), що беруть участь у патогенезі ЧМТ. Рівень IL-8 значно підвищений у сироватці крові в пацієнтів із парціальними нападами [35]. Повідомляється, що IL-8 пов'язаний з тяжкістю нападів (вимірюється за частотою нападів, оцінка VA або NHS3) при скроневої та позаскроневої епілепсії, а також ідіопатичній генералізованій епілепсії [36].

Фактор некрозу пухлини (TNF)

Хоча TNF є відомим прозапальним маркером, існують обмежені повідомлення про його значення в хворих на епілепсію. Істотних відмінностей не виявлено в сироватці хворих із генералізованими судомами [37].

Вільні радикали

Прозапальні цитокини беруть участь в інгібуванні нейрогенезу шляхом прямої індукції загибелі нейронів реактивною генерацією форм кисню (ROS), що включають токсичні механізми. Завдяки високому рівню метаболізму та низькому рівню захисних антиоксидантів, мозок дуже сприйнятливий до вільнорадикального uszkodження нейронів. Генерація ROS при запаленні може спричинити прогресувальне окисне uszkodження, руйнування клітин і нейропрогресію [38]. Було показано, що прозапальні цитокини, включаючи IL-1β, TNF та IFN-γ, посилюють дію цих вільних радикалів [39]. Отже, механізми нейропрогресії, у т. ч. нейродегенерація та зниження нейрогенезу, відіграють істотну роль і лежать в основі патофізіології епілепсії.

Високочутливий С-реактивний білок (Hs-CRP)

Hs-CRP – корисний біомаркер для виявлення хронічного малопомітного запалення, яке не визначається звичайним методом під час дослідження СРБ. Значення Hs-CRP є значно вищими при генералізованих судомами порівняно з контролем.

Продовження на стор. 27.

Таблиця 2. Оцінка мікроРНК як діагностичних біомаркерів за епілепсії

МікроРНК	Експресія	Зразки
miR-106b-5p	Підвищена регуляція	Сироватка
miR-301a-3p	Підвищена регуляція	Сироватка
miR-129-2-3p	Підвищена регуляція	Тканина кори мозку та плазма
miR-4521	Підвищена регуляція	Тканина кори мозку та сироватка
miR-146a і miR-106b	Підвищена регуляція	Сироватка
miR-146a	Підвищена регуляція	Тканина кори мозку

Наріжні камені діагностики й ад'ювантної фармакотерапії вертиго: запитання та ілюстровані відповіді

Знайомо всім сучасна дефініція запаморочення, яка визначає вертиго як ілюзорне відчуття суб'єктивного руху власного тіла в просторі або навколишніх предметів за умов фактичної відсутності такого руху [15], не одразу відкриває супутні тягарі цього симптому – значне погіршення якості життя, унеможливлення ведення звичайного способу життя та якісного виконання професійних обов'язків, високу ймовірність падіння, травмування, залежність від сторонньої допомоги в побуті, тимчасову чи стійку втрату працездатності. Величезна прірва в діагностично-лікувальній тактиці при доброякісному пароксизмальному позиційному вертиго (ДППВ) і вестибулярному запамороченні, абсолютно протилежні наслідки та прогноз роблять надзвичайно актуальною не лише ранню диференційну діагностику між периферійним та центральним вертиго, а й призначення оптимальної ад'ювантної фармакотерапії.

Цей огляд надає відповіді на різноманітні запитання, використовуючи ілюстровані дані доказової медицини.

? Чи насправді вертиго – одна з надзвичайно розповсюджених неврологічних скарг?

Перелік скарг, з якими хворі найчастіше приходять на неврологічний прийом, очолюють біль у спині, головний біль та запаморочення (вертиго) [15]. Поширеність вертиго протягом 1995-2014 рр. не лише не зменшилася, як-от гострого середнього отиту, а й має тенденцію до зростання [7]. Загальна поширеність вертиго та порушення рівноваги в загальній популяції (залежно від географічного ареалу) становить 5-10% (рис. 1). Розповсюдженість цієї патології значно варіює у різних вікових групах: протягом багатьох років вважали, що на запаморочення переважно страждають дорослі та літні особи, оцінюючи поширеність вертиго в осіб віком >40 років як 40% [9]; останнім часом констатовано достовірне зростання поширеності вестибулярної дисфункції у педіатричній популяції, яка становить нині 30,4% [16].

? Які основні причини виникнення вертиго? Чи здатне просте відчуття запаморочення суттєво вплинути на якість життя?

Запаморочення не є патогномонічним проявом будь-якого конкретного захворювання; це неспецифічна ознака різних патологічних станів, що перебігають з ураженням периферійного чи центрального відділу слухового аналізатора [15]. Периферійне запаморочення спостерігають за таких патологій, як ДППВ, вестибулярний нейроніт, хвороба Мен'єра, імуноопосередковане захворювання внутрішнього вуха; центральне вертиго супроводжують мігрень, дегенеративні ураження головного мозку, пухлини слухового нерва, ураження судин стовбура мозку чи мозочка (рис. 2) [15].

Тяжкість загального стану пацієнтів із вертиго обумовлюється не лише самим запамороченням, а й наявністю такої супутньої симптоматики, як нудота, блювання, падіння, порушення координації та вторинне травмування [12]. Згідно з даними останнього метааналізу, під час проведення якого досліджували основні причини падіння, найчастіше порушення рівноваги розвивається на тлі вестибулярної дисфункції (61%; 95% довірчий інтервал (ДІ) 48,01-72,32), в т. ч. вестибулярно-очного рефлексу (61%; 95% ДІ 49,79-70,49), ДППВ (22%; 95% ДІ 10,30-40,32), центральної дисфункції (11%; 95% ДІ 2,24-37,76) [3]. ДППВ підвищує ризик падіння та чинить негативний вплив на просторово-часові показники ходи [14]. Вестибулярна дисфункція разом із частими падіннями

значно обмежує повсякденну активність: хворі середнього та похилого віку із запамороченням намагаються рідше ходити, проводячи час сидячи (-0,51; 95% ДІ від -0,85 до -0,16) [3], що значно зменшує якість життя та провокує появу залежності від сторонньої допомоги.

? Яка різниця між периферійним і центральним вертиго? Чи можливо протягом декількох хвилин диференціювати різні типи вертиго?

Диференціювання між периферійним і центральним вертиго надає змогу встановити рівень ураження слухового аналізатора, визначити тактику ведення хворого та підібрати оптимальне лікування. Виникнення периферійного запаморочення пов'язано з ураженням периферійного відділу вестибулярного аналізатора (напівкружних каналів лабіринту та вестибулярного нерва), тоді як центральне вертиго обумовлено залученням до патологічного процесу структур головного мозку (стовбур, мозочок) [2].

У клінічній практиці під час первинного обстеження пацієнтів із вертиго широко використовують тест HINTS (Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew), який ґрунтується на 3 окорухових дослідженнях: пошук високочастотного вестибулоокулярного рефлексу при імпульсному повороті голови, виявлення спонтанного ністагму та вертикальна розбіжність (коса девіація). Проведення тесту потребує 10-15 хв і дозволяє швидко з'ясувати рівень локалізації патологічного процесу (рис. 3); підтвердження периферійного вертиго не потребує проведення ургентного нейровізуального обстеження та дозволяє проводити амбулаторне спостереження за хворими [4]. Незважаючи на простоту тесту HINTS, показники його чутливості та специфічності досить високі та складають 92,9 і 83,4% відповідно [19], завдяки чому діагностична цінність HINTS перевершує таку магнітно-резонансної томографії (МРТ) у діагностиці інсульту.

? Які подальші дії лікаря за виявлення ознак периферійного вертиго? Чи необхідно проведення МРТ або комп'ютерної томографії (КТ) головного мозку?

В нещодавно опублікованих рекомендаціях Товариства академічної ургентної медицини (Society for Academic Emergency Medicine, SAEM) підкреслено про обов'язкове проведення тесту HINTS для визначення периферійного чи центрального генезу запаморочення та наголошено на недоцільності виконання МРТ / КТ головного мозку в разі

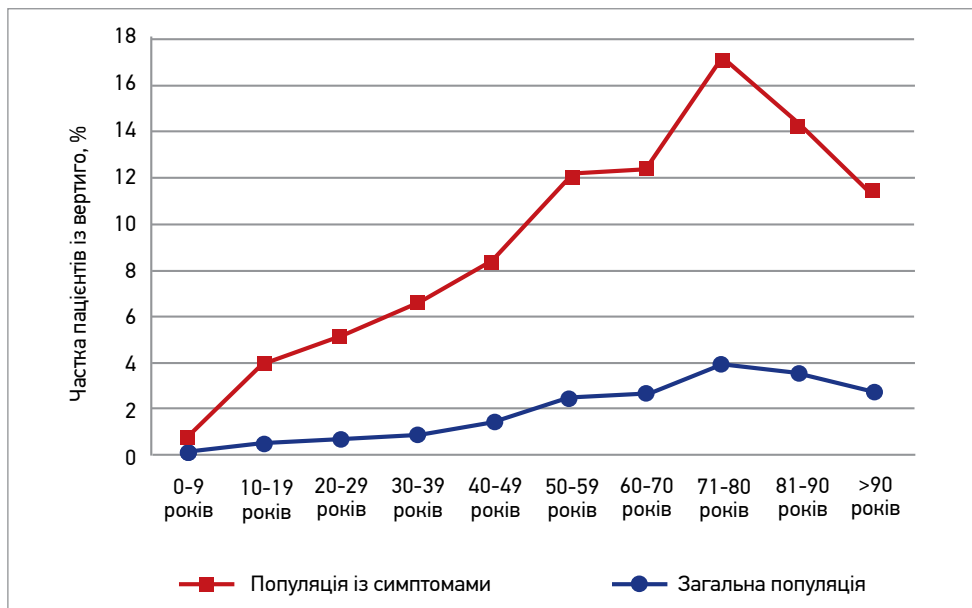


Рис. 1. Поширеність вертиго в загальній та симптоматичній популяціях у різних вікових групах: дані епідеміологічного дослідження [11]

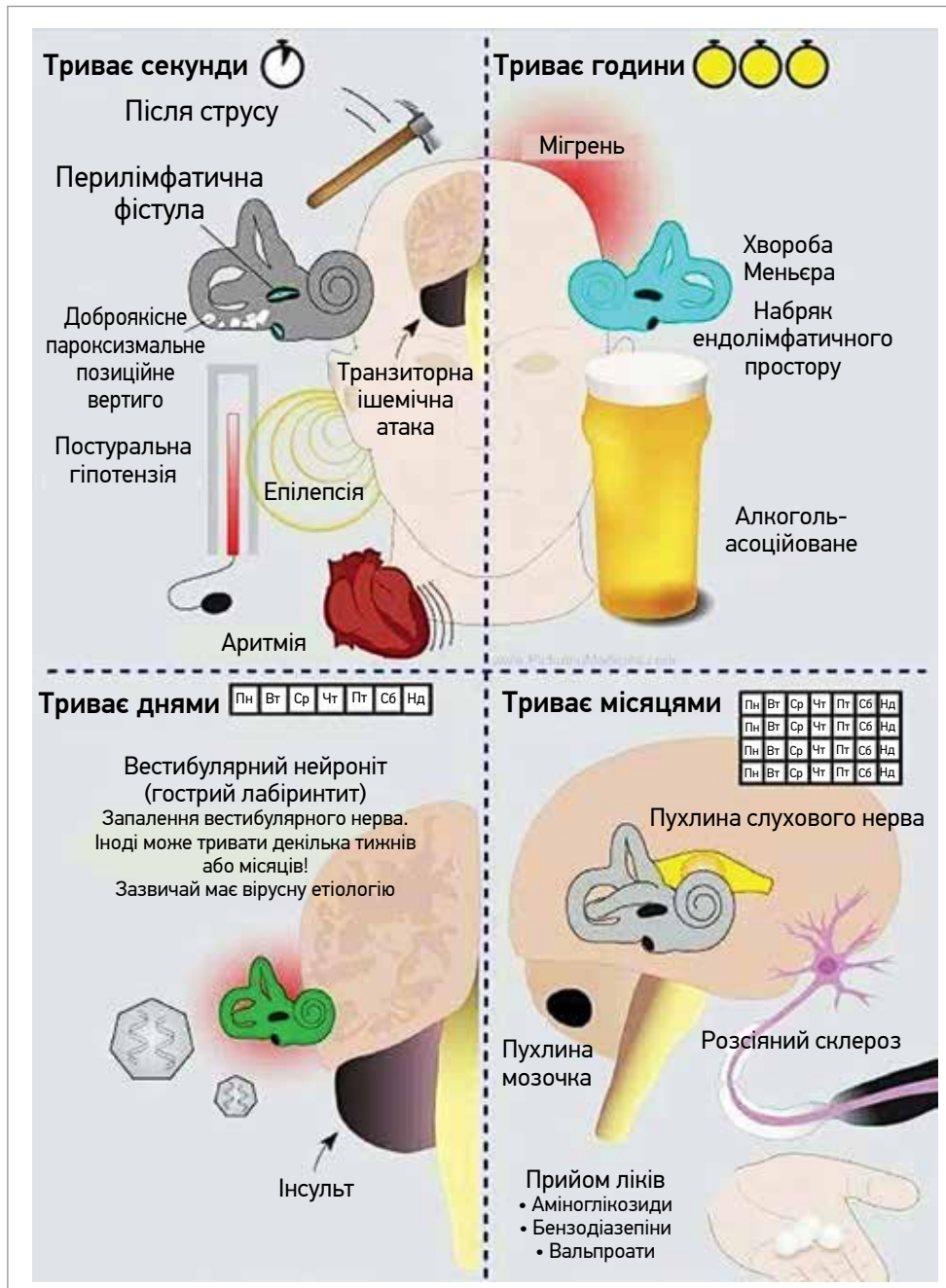


Рис. 2. Основні причини виникнення вертиго [24]

негативних результатів тесту HINTS, тобто при діагностиці периферійного вертиго [4].

Наступним кроком лікаря має стати проведення проби Дікса-Холлпайка (рис. 4), при отриманні позитивного результату якого діагностують ДППВ, а за негативного – проводять диференційну діагностику між хворобою Мен'єра, лабіринтитом, вестибулярним невритом [1].

? Крім виконання маневру Еплі, які фармакотерапевтичні препарати можуть бути рекомендовані пацієнтам із ДППВ і хворим з іншим генезом периферійного вертиго?

Зазвичай таким хворим призначають фармакологічні засоби, що знижують збудливість вестибулярної системи (як вибірково, так і за рахунок загальної седативної дії).

Периферійне vs центральне вертиго



Імпульсний рух голови

Обстежуваний пацієнт фіксує погляд на носі лікаря. Голову хворого обережно повертають у **горизонтальній площині**, потім швидко повертають у нейтральне положення.
* По черзі з кожного боку, не відводячи погляду від точки фіксації

⚠ Цей тест використовують для підтвердження **периферійного** походження вертиго ⚠



Ністагм

Перевіряється при погляді вперед і вбік

Односпрямований – швидкий компонент руху в тому самому напрямку, незважаючи на спрямованість погляду ✓

Горизонтальний або відсутність ністагму ✓

Двоспрямований ністагм ✗

Вертикальний або ротаційний ністагм ✗



Коса девіація

Проводиться, коли пацієнт дивиться на ніс лікаря. Необхідно закрити долонею око хворого, а потім швидко його відкрити. Спостерігати слід за **розходженням очей по вертикалі**

Відсутність вертикального розходження ✓

Наявність вертикального розходження ✗

Позитивна коса девіація (також відома як **дисоційована вертикальна девіація**)

Негативний тест HINTS

Свідчить на користь периферійного вертиго

Позитивний тест імпульсного руху голови
Односпрямований та горизонтальний ністагм
Негативний тест на косу девіацію

✓ Периферійна причина ✗ Центральна причина

Негативний HINTS-тест допомагає краще виключити інсульт, ніж проведення МРТ протягом перших 24-48 год

Рис. 3. Швидкий тест HINTS для диференційної діагностики центрального та периферійного вертиго

Компоненти	Доведені показання для використання [21]	Загальні клінічні ефекти
Anamirta cocculus D4	<ul style="list-style-type: none"> ✓ вертиго ✓ нудота ✓ порушення рухової активності ✓ церебральний атеросклероз 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ вазодилатація дрібних кровоносних судин [6] ✓ вазорегуляторна дія [5] ✓ поліпшення мікроциркуляції: <ul style="list-style-type: none"> • прискорення швидкості потоку еритроцитів в артеріолах та венулах; • посилення судинорухової функції; • підвищення парціального тиску кисню в зоні ураження [10] ✓ нормалізація мозкового кровообігу [6] ✓ стимуляція центральної вестибулярної компенсації [5] ✓ покращення метаболізму центральної нервової системи [13] ✓ стимуляція росту нейронів [13] ✓ покращення візуальної, просторової та нюхової пам'яті [13]
Conium maculatum D3	<ul style="list-style-type: none"> ✓ позиційне вертиго ✓ церебральний атеросклероз 	
Ambra grisea D6	<ul style="list-style-type: none"> ✓ атеросклероз ✓ дисфункція вегетативної нервової системи ✓ дратівливість та нервова втома 	
Petroleum rectificatum D8	<ul style="list-style-type: none"> ✓ вертиго 	

① Пацієнт сидить, повернувши голову на 45° та широко відкривши очі

② За допомогою лікаря хворий лягає на бік, повернувши одне вухо до землі, та залишається в такій позиції протягом 1-2 хв



③ Під час перебування в цій позиції слід спостерігати за очима пацієнта, перевіряючи появу ністагму (мимовільний рух очей), – позитивний тест

Рис. 4. Проба Дікса-Холлпайна [23]

До них належать препарати з вестибулолітичною дією – блокатори H₁- та H₂-гістамінових рецепторів (цинаризин), антигістамінні препарати (бетагістин) [1], гомеопатичний комбінований багатокомпонентний препарат Вертігохеель (фірма-виробник «Хеель», Німеччина) [17]. Активні інгредієнти Вертігохеелю: *Anamirta cocculus* (індійська ягода), *Conium maculatum* (болиголов плямистий), *Ambra grisea* (амбра сіра), *Petroleum rectificatum* (мінеральна олія), які потенціюють дію один одного, а також зумовлюють появу багатогранних клінічних ефектів і добре нівелюють ознаки вертиго різноманітного генезу (табл.).

Чи підтверджено ефективність та безпечність Вертігохеелю в клінічних дослідженнях? Чи проводилися порівняльні випробування цього гомеопатичного засобу з іншими протизапаморочними ліками?

Доказовий портфель Вертігохеелю містить результати прямих і порівняльних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які підтверджують його ефективність та безпечність. У прямому обсерваційному РКД підтверджено зменшення кількості епізодів вертиго та їхньої тривалості в хворих на артеріальну гіпертензію (n=493) [18].

Дані порівняльного проспективного РКД свідчать про зівставність результатів 8-тижневої терапії Вертігохеелем (n=352) та дименгідринатом (n=422) у лікуванні вестибулярного й невестибулярного вертиго, а також доводять хорошу переносимість обох препаратів [20]. У паралельному РКД констатовано однакову здатність Вертігохеелю (n=87) та гінкго білоба (n=83) нівелювати прояви атеросклеротичного запаморочення [8]. Багатоцентрове (n=15) РКД наведено переконливі докази терапевтичної еквівалентності 6-тижневого

лікування Вертігохеелем (n=53) та бетагістином гідрохлоридом (n=52) у нівелюванні вертиго: ці препарати однаково ефективно сприяли зменшенню частоти, тривалості й інтенсивності епізодів вертиго (рис. 5) [22].

Метааналіз 2 РКД і 2 обсерваційних досліджень (n=1388) підтвердив зівставність клінічного ефекту Вертігохеелю із традиційними препаратами для лікування вертиго (бетагістин, екстракт гінкго білоба, дименгідринат), а також констатував однакове зниження кількості, тривалості й інтенсивності щоденних епізодів запаморочення на тлі застосування Вертігохеелю і препаратів порівняння [17]. Вертігохеель схвалено настановою Німецького товариства лікарів загальної та сімейної медицини (DEGAM) для терапії вертиго різноманітного походження в дорослих та дітей віком ≥4 років.

Які показання для застосування Вертігохеелю? Чи має Вертігохеель додаткові переваги?

Вертігохеель, якому притаманна вазорегуляторна та судинорозширювальна дія, здатний покращувати мікроциркуляцію, нормалізувати мозковий кровообіг, стимулювати ріст нейронів, поліпшувати візуальну, просторову та нюхову пам'ять [5, 6, 10, 13]. Вертігохеель рекомендовано для лікування запаморочення нейрогенного, судинного та травматичного генезу; він також може застосовуватися для профілактики запаморочень під час подорожей (рис. 6) [25].

Додатковими перевагами цього препарату вважають цілком природне походження, хорошу переносимість, відсутність значних побічних дій, седативного ефекту та вагомих лікарських взаємодій, можливість застосування протягом тривалого періоду [21].

Тижні	Вертігохеель (n=53)	Бетагістину гідрохлорид (n=52)
0	6	6
1	4	4
2	3	3
3	2	2
4	2	2
5	1	1
6	1	1

Тижні	Вертігохеель (n=53)	Бетагістину гідрохлорид (n=52)
0	3	3
1	2	2
2	1.5	1.5
3	1	1
4	1	1
5	1	1
6	1	1

Тижні	Вертігохеель (n=53)	Бетагістину гідрохлорид (n=52)
0	3	3
1	2	2
2	1.5	1.5
3	1	1
4	1	1
5	1	1
6	1	1

Рис. 5. Середня частота, тривалість та інтенсивність епізодів вертиго впродовж 6-тижневого лікування Вертігохеелем або бетагістину гідрохлоридом [8]

Вертігохеель

- Запаморочення нейрогенного генезу
- Запаморочення судинного генезу
- Запаморочення травматичного генезу
- Запаморочення під час подорожей

Інсульт Хвороба Меньєра

Струс головного мозку

Подорожі літаком, кораблем, автомобілем

Дисциркуляторна енцефалопатія
Церебральний атеросклероз
Артеріальна гіпертензія

Рис. 6. Основні показання для застосування Вертігохеелю [25]

Висновки

Лікарі первинної ланки часто мають справу із запамороченням невизначеного генезу, для уточнення природи якого та визначення подальшої діагностично-лікувальної тактики необхідно виконати тест HINTS. Покращити стан пацієнтів із периферійним вертиго, які мають високий ризик падіння та травмування, можна за допомогою багатокомпонентного біорегуляторного засобу Вертігохеель. Різноманітний механізм дії, зівставна ефективність із традиційними препаратами для терапії вертиго (бетагістин, екстракт гінкго білоба, дименгідринат), хороший профіль безпеки, цілком природне походження дозволяють призначати Вертігохеель дітям віком ≥4 роки, дорослим та особам похилого віку з метою ад'ювантної корекції запаморочення різноманітного генезу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Здоров'я України

19

Синергічна дія нестероїдних протизапальних препаратів та глюкозаміну сульфату в лікуванні остеоартриту колінного суглоба



VIATRIS CONNECT

Приєднуйтеся до професійного порталу



Остеоартрит (ОА) є поширеним дегенеративним захворюванням опорно-рухового апарату, яке спричиняє істотні медичні та соціальні проблеми. У країнах західного світу ОА уражає понад 70% дорослих віком 55-70 років (Bijlsma J. et al., 2007; Dillon C. et al., 2006). Ця хвороба характеризується прогресивною втратою суглобового хряща, склерозом субхондральної кістки, утворенням остеофітів і синовіальним запаленням, які призводять до інвалідизації. Основними симптомами ОА є хронічний біль, функціональні розлади, нестабільність і деформації суглобів. Ці симптоми значно погіршують якість життя та супроводжуються частими зверненнями по медичну допомогу (Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S., 2019; Tenti S. et al., 2020; Sangha O. et al., 2000).

Дані дослідження Global Burden of Disease (2019) свідчать, що поширеність ОА з 1990 до 2019 року зросла з 247,51 млн до 527,81 млн випадків, тобто на 113,25% (Long H. et al., 2022). Лише на симптомний ОА колінного суглоба страждають понад 250 млн осіб у світі (Cui A. et al., 2020). Оскільки поширеність ОА зростає з віком, ця хвороба є і продовжуватиме залишатися глобальною медичною та соціальною проблемою протягом прийдешніх десятиліть.

Залежно від тяжкості хвороби й ураженого суглоба лікування ОА може передбачати нефармакологічні, фармакологічні та хірургічні методи (Arden N.K. et al., 2021). Ключовим принципом ведення пацієнтів з ОА є комбінація нефармакологічних та фармакологічних методів лікування. Рекомендовані Європейським товариством клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO) нефармакологічні методи включають проведення навчання пацієнтів стосовно їхньої хвороби, зменшення маси тіла (для осіб із надмірною вагою й ожирінням) та програму фізичних навантажень (аеробних, силових, вправ з опором тощо). Слід, однак, зауважити, що співвідношення користі й ризику для фізичних навантажень і дієт недостатньо вивчене для осіб віком 70-80 років, які складають значну частку пацієнтів з ОА (Bruyere O. et al., 2019).

Що стосується фармакотерапії, то ESCEO рекомендує застосовувати симптоматичні засоби повільної дії для лікування ОА, відомі під англійською абревіатурою SYSADOA (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis). До них належать рецептурні препарати глюкозаміну сульфату (ГС) та хондроїтину сульфату, які виступають першою лінією терапії для довготривалого лікування (Bruyere O. et al., 2019).

Глюкозамін, природний аміномоносахарид, є компонентом глікозаміногліканів позаклітинного матриксу хряща, синовіальної рідини та суглобового хряща (Colletti A., Cicero A.F.G., 2021). Вважається, що ГС чинить протизапальний та антипопотоичний вплив на суглобовий хрящ і кістки (Chiu H.W. et al., 2019; Mousavi S.H. et al., 2018; Shmagel A. et al., 2019). ГС застосовується як **хворобомодифікуючий** засіб при ОА вже майже 60 років (Vetter G., 1965). Важливо, що цей препарат має відмінні показники безпеки та дозволяє зменшити вживання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), яким притаманна низка побічних ефектів (Dougados M., 2006).

Т. Conrozier і Т. Lohse (2022) провели огляд літератури, присвячений ГС, і виявили, що для цього препарату описаний симптоматичний ефект при ОА, котрий перевищує відповідні показники для плацебо і є не гіршим, ніж у деяких НПЗП. Відмінності в результатах досліджень, присвячених ГС, можна пояснити різним дизайном і якістю цих досліджень, а також різними типами глюкозаміну, які вивчалися в них. Аналгетичний ефект ГС виникає через кілька тижнів лікування й утримується протягом кількох тижнів після припинення терапії, що підтверджує приналежність цього препарату до SYSADOA. В дослідженні PREDOA клінічно значуще покращення спостерігалось в 63% пацієнтів, які отримували лікування ГС протягом 6 місяців. У кількох подвійних сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях тривалістю щонайменше 1 рік було продемонстровано перевагу

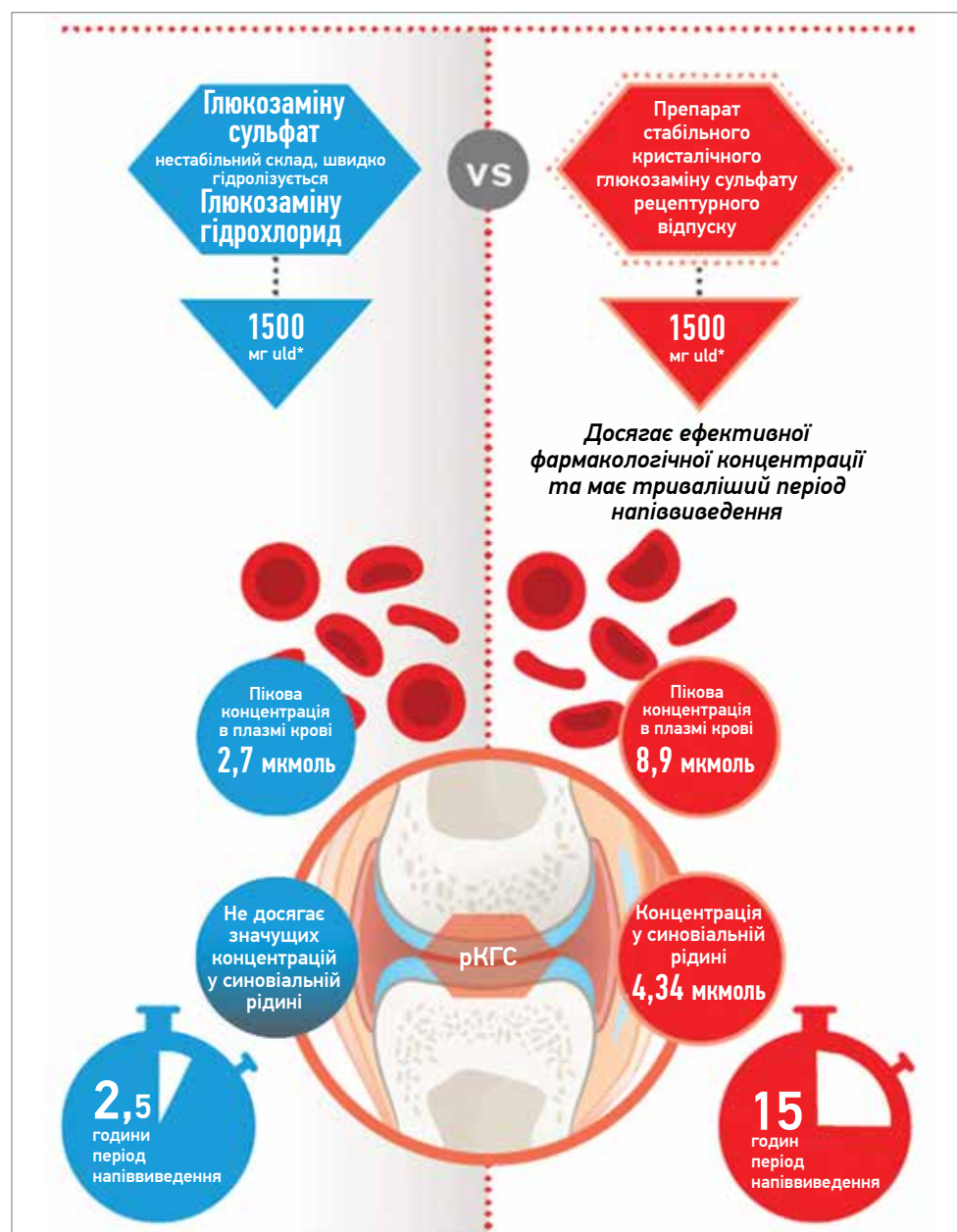


Рис. 1. Переваги кристалічного рецептурного ГС над іншими формами ГС та глюкозаміну гідрохлориду

Примітка: * наднизька доза (ultra low dose).

ГС над плацебо в зменшенні швидкості звуження суглобової щілини в пацієнтів з ОА колінного суглоба. ГС сповільнював прогресування ОА в середньому на 54%. І. Nagaoka та співавт. (2019) висловили гіпотезу про доцільність застосування ГС як первинної профілактики ОА, виявивши нормалізацію маркерів синтезу та руйнування колагену II типу після 3-місячного курсу цього препарату в молодих спортсменів.

Показано, що в різних людей біодоступність ГС може відрізнятися в 100 разів; для збільшення біодоступності запропоновано приймати його натще та ввечері (відповідно до природних циркадних ритмів) (Seto Y. et al., 2020). Слід також зауважити, що сумісне призначення глюкозаміну та хондроїтину сульфату зменшує всмоктування першого на 58% (Jackson C. et al., 2010).

Цікаво, що нещодавні дослідження виявили зниження кардіоваскулярної смертності у пацієнтів, які отримують довготривале лікування ГС чи хондроїтину сульфатом. Після стандартизації груп порівняння за віком, статтю, расовою приналежністю, статусом куріння та рівнем фізичної

активності застосування цих хондропротекторних засобів супроводжувалося зменшенням смертності від усіх причин на 27%, а кардіоваскулярної смертності – на 58% (King D., Xiang J., 2020). Головним механізмом загальних сприятливих ефектів ГС вважають його здатність протидіяти хронічному запаленню через посттрансляційну модуляцію білків (Herrero-Beaumont G., Largo R., 2020). У зв'язку із цим ГС розглядають як корисний препарат для лікування ОА в пацієнтів із метаболічним синдромом, цукровим діабетом та серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, що нерідко є протипоказаннями до застосування НПЗП й інтраартикулярного введення кортикостероїдів (Conrozier T., Lohse T., 2022).

У першому і єдиному станом на зараз метаналізі, присвяченому довгостроковому контролю болю та покращенню функції суглоба при ОА (n=22 037), порівнювали вплив засобів, які ймовірно **модифікують** захворювання, хондропротекторів, НПЗП, аналгетиків, антиоксидантів і внутрішньосуглобового введення гіалуронової кислоти та кортикостероїдів. Кристалічний

(стабільний) ГС виявився єдиним засобом, застосування якого супроводжувалося стійким зменшенням болю, покращенням функції та уповільненням звуження суглобової щілини в пацієнтів з ОА колінного суглоба. Застосування ГС достовірно зменшувало біль, причому ця закономірність збереглася після оцінки больового синдрому за нормалізованою шкалою та виключення досліджень із високим ризиком упередженості (Gregori D. et al., 2018). Слід зауважити, що йдеться саме про кристалічний ГС рецептурного відпуску, який має низку переваг (рис. 1), а не про будь-який ГС, представлений у формі дієтичної добавки.

Рекомендації ESCEO чітко вказують, що другим після SYSADOA кроком лікування ОА колінного суглоба у випадку болю або функціональних обмежень є пероральні НПЗП (рис. 2). Препарат класу НПЗП має призначатися в інтермітентному режимі, а оптимальну молекулу слід обирати на основі індивідуального профілю ризику пацієнта (Bruyere O. et al., 2019).

Керівні настанови Американської колегії ревматології / Фондації артритів (ACR/AF, 2019), Міжнародного товариства з дослідження ОА (OARSI, 2019) та Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (EULAR, 2003) рекомендують застосовувати в разі ОА коліна, кульшового суглоба чи суглобів кисті пероральні НПЗП. В осіб із шлунково-кишковими коморбідними станами перевагу слід віддавати селективним інгібіторам циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), які мають сприятливіший профіль гастроінтестинальної безпеки, ніж неселективні НПЗП (Kolasiński S.L. et al., 2020; Bannuru R.R. et al., 2019; Jordan K.M. et al., 2003). НПЗП, якому варто віддати перевагу, можна вважати целекоксиб, котрому притаманні висока ефективність і низький потенціал токсичності, особливо щодо шлунково-кишкових та кардіоваскулярних побічних ефектів (Bruyere O. et al., 2019). За результатами дослідження PRECISION, застосування целекоксибу супроводжувалося достовірно нижчим кардіоренальним ризиком, ніж застосування ібупрофену; аналогічна тенденція була виявлена і для порівняння з напроксеном (Obeid S. et al., 2022). В іншому клінічному дослідженні було показано достовірно нижчий ризик клінічно значущих подій із боку верхніх і нижніх відділів шлунково-кишкового тракту за умови застосування целекоксибу порівняно з комбінацією диклофенак + омепразол (Chan F.K. et al., 2010). Відповідно до вже цитованого масштабного метаналізу F. Gregori та співавт. (2018), целекоксиб виявився єдиним НПЗП, прийом якого супроводжувався довгостроковим полегшенням болю. Автори також відзначили кращу гастроінтестинальну переносимість при тривалому застосуванні порівняно з неселективними НПЗП і відсутність зв'язку з підвищенням ризику кардіоваскулярних подій.

Доказова база останніх років свідчить, що інгібітори ЦОГ-2 можуть мати не лише аналгетичний і протизапальний, а й **хворобомодифікуючий** ефект. Зокрема, це було продемонстровано для целекоксибу (Zweers M.C. et al., 2011; Nakata K. et al., 2018; Matsuda K. et al., 2006; Ou Y. et al., 2012; Mastbergen S.C. et al., 2006).

У разі ОА хондроцити неспроможні підтримувати рівновагу між синтезом і деградацією позаклітинного матриксу, що призводить до порушення структурної цілісності хряща. Спочатку хондроцити компенсують посилений катаболізм за рахунок збільшення синтезу колагену та протеогліканів, але в міру прогресування ОА збалансувати катаболічну активність стає неможливо (Abramson S.B., Attur M., 2009). Целекоксиб здатний стимулювати синтез протеогліканів і їх затримку в хрящовій тканині людини на відміну від інших НПЗП, які не впливають на обмін протеогліканів у хрящі (диклофенак, напроксен). Нормалізація вмісту протеогліканів у хрящовій тканині під впливом целекоксибу свідчить про те, що раннє застосування цього препарату здатне сповільнити хондродеструкцію або навіть забезпечити її зворотний розвиток (Mastbergen S.C. et al., 2005; 2006; El Hajjaji L. et al., 2003). Механізмами хондропротекторної дії

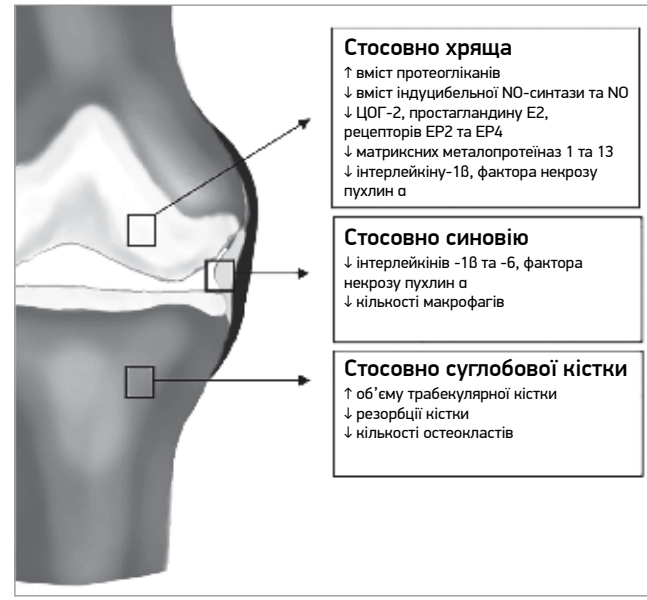
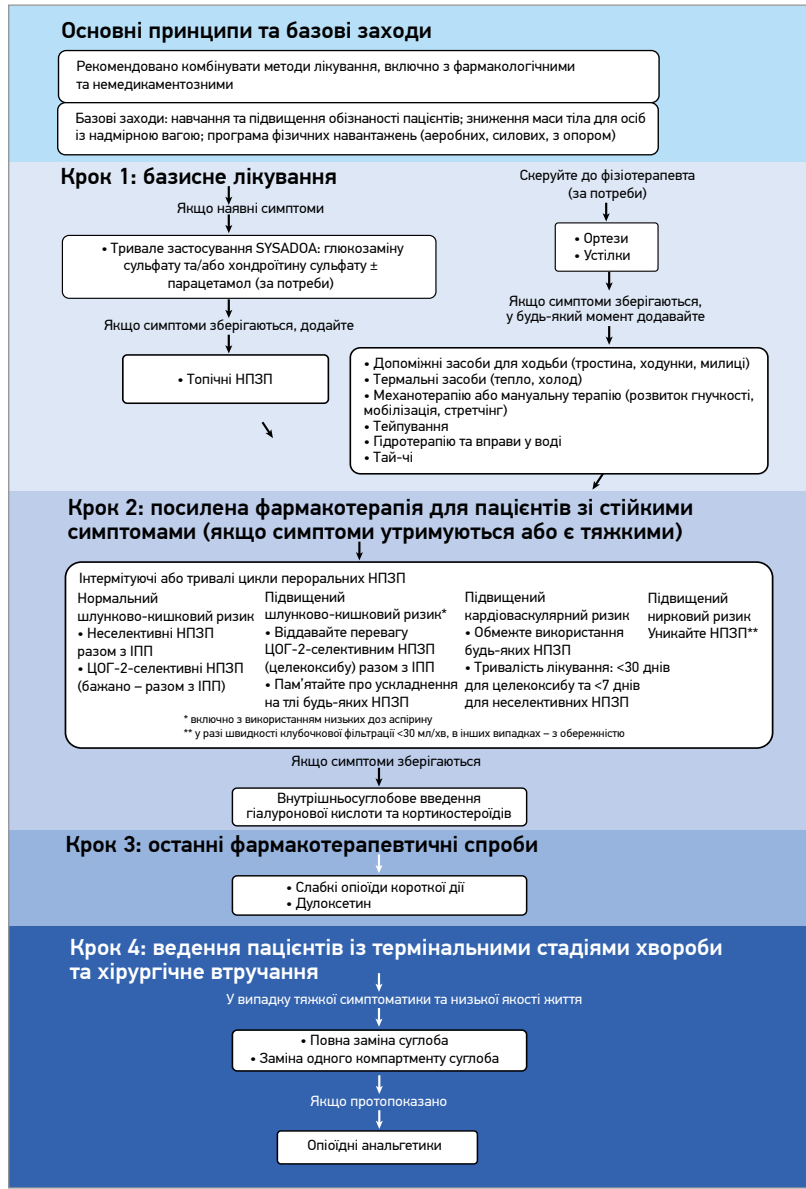


Рис. 3. Ефекти целекоксибу *in vivo*

- Стосовно хряща**
 - ↑ вміст протеогліканів
 - ↓ вміст індукційної NO-синтази та NO
 - ↓ ЦОГ-2, простагландину E2, рецепторів EP2 та EP4
 - ↓ матричних металопротеїназ 1 та 13
 - ↓ інтерлейкіну-1β, фактора некрозу пухлин α
- Стосовно синовію**
 - ↓ інтерлейкіну-1β та -6, фактора некрозу пухлин α
 - ↓ кількості макрофагів
- Стосовно суглобової кістки**
 - ↑ об'єму трабекулярної кістки
 - ↓ резорбції кістки
 - ↓ кількості остеокластів

склала 93,33%, а монотерапії целекоксибом – 71,66% (p<0,05). Аналогічно комбінація ГС та целекоксибу забезпечила зменшення вмісту маркерів запалення, показників окисного стресу, оцінки болю за візуальною аналоговою шкалою, індексу OA за WOMAC і Лісгольмською шкалою для колінного суглоба. Всі ці покращення були достовірно вираженішими, ніж у контрольній групі монотерапії. Побічні ефекти в групі ГС + целекоксибу спостерігалися достовірно рідше, ніж

Рис. 2. Покроковий алгоритм лікування OA колінного суглоба

целекоксибу можуть виступати пригнічення вивільнення простагландину E2, підтримання збалансованої дії протеолітичних ферментів у циклі деструкції й утворення хряща та зменшення вироблення оксиду азоту, який індукує апоптоз хондроцитів й активує руйнівні ферменти – матриксні металопротеїнази (Zweers M.C. et al., 2011).

Хоча раніше OA розглядали як незапальну артропатію, нині визнано вагому роль синовіального запалення в прогресуванні цієї хвороби. В моделях артриту на тваринах продемонстровано, що целекоксиб зменшує синовіт, лейкоцитарну інфільтрацію та синовіальну гіперплазію (Thwin M.M. et al., 2009; El-Ghazaly M.A. et al., 2010). Імовірно, це пояснюється тим, що зазначений препарат пригнічує запущену інтерлейкіном-1β активацію прозапальних біохімічних каскадів у синовіальних фібробластах (Alvarez-Soria M.A. et al., 2008), перериваючи патогенетичний ланцюг OA.

В експериментальній моделі колаген-індукованого OA целекоксиб зменшував пошкодження хрящової тканини: гістопатологічне дослідження виявило в групі лікування меншу кількість ерозій, нижчі показники фібриляції хряща, меншу втрату хондроцитів і вищий вміст протеогліканів у хрящі порівняно з групою контролю (Nuh J.E. et al., 2009).

Цікавою методологією, яка дозволяє дослідити хрящ живих пацієнтів, є лікування осіб із тяжким OA, котрі очікують на суглобозамісну операцію, з подальшим вивченням препаратів їхніх суглобових тканин *ex vivo*. Дослідження такого типу виявило, що 4 тижні застосування целекоксибу достовірно збільшує швидкість синтезу протеогліканів і затримку новостворених протеогліканів порівняно з відсутністю лікування або застосуванням індометацину (de Boer T.N. et al., 2009).

В обсерваційному дослідженні C. Ding і співавт. (2009) застосування стандартних неселективних НПЗП супроводжувалося посиленою деструкцією хряща порівняно із селективними інгібіторами ЦОГ-2. До того ж селективні целекоксиб і рофекоксиб продемонстрували сприятливий вплив на стан дефектів великогомілкового хряща при OA колінного суглоба порівняно з відсутністю лікування.

Крім хрящових змін, OA характеризується ремодельованням кістки, яке є двофазним: спочатку зменшується утворення трабекулярної кісткової тканини, а згодом наростають щільність і жорсткість субхондральної кістки. Для целекоксибу, але не для інших НПЗП описана

здатність протидіяти зниженню мінеральної щільності кістки та збільшувати об'єм трабекулярної кісткової тканини (Katagiri M. et al., 2006; Noguchi M. et al., 2008; Taketa T. et al., 2008).

Узагальнення ефектів целекоксибу *in vivo* представлено на рисунку 3.

Загалом OA притаманна висока частота невдач лікування та субоптимальний контроль симптоматики, що виражено погіршує якість життя. Мультимодальний підхід може бути ефективнішим у покращенні самопочуття пацієнтів і досягненні високої частки успішності терапії порівняно з монотерапією. Цей погляд підтримують міжнародні керівні настанови та консенсусні документи (Jordan K.M. et al., 2003; Yeap S.S. et al., 2021; Zhang Z. et al., 2021; Gnylorybov A.M. et al., 2020; Kucharz E.J. et al., 2019). Відповідно до алгоритму ESCO, у пацієнтів зі стійкими симптомами доцільно поєднувати пероральні НПЗП із SYSADOA. Для цих двох груп препаратів описаний синергічний ефект, який дозволяє зменшити тяжкість симптоматики, відтермінувати прогресування хвороби та поліпшити структуру суглобових тканин. При поєднанні НПЗП та SYSADOA останні виконують роль фонові підтримувальної терапії, натомість пероральні НПЗП усувають гострі симптоми та потенційно сповільнюють прогресування патологічного стану (Veronese N. et al., 2022).

Нещодавнє дослідження *in vitro* виявило, що ГС і целекоксиб чинять синергічну хондропротекторну, протизапальну, антиапоптотичну й антиоксидантну дію в культурі хондроцитів людини, оброблених прозапальним інтерлейкіном-1β. Інкубація клітин із цими фармакопрепаратами зменшувала експресію генів і вивільнення ЦОГ-2, простагландину E2, інтерлейкінів 1β та 6, фактора некрозу пухлин α, матриксних металопротеїназ 1, 3 та 13, водночас підвищуючи вивільнення колагену II типу. На думку авторів, при OA целекоксиб може виступати не лише симптоматичним, а й **хворобомодифікуючим** препаратом (Chesleschi S. et al., 2021).

Систематичний огляд і метааналіз N. Veronese та співавт. (2022), який включав 4 рандомізовані клінічні дослідження й одне проспективне обсерваційне дослідження, продемонстрував достовірну перевагу комбінації ГС + НПЗП над монотерапією ГС або НПЗП у лікуванні OA. Зокрема, в дослідженні G. Deng і співавт. (2019), 120 пацієнтів з OA колінного суглоба було рандомізовано в групи ГС + целекоксиб та монотерапії целекоксибом протягом 8 тижнів. Сумарна ефективність комбінованої терапії

у групі целекоксибу (10% проти 21,67%; p<0,05). Автори дійшли висновку, що комбінація ГС + целекоксибу дієво сповільнює прогресування OA та покращує функцію суглоба.

У проспективному обсерваційному дослідженні F. Amuzadeh і співавт. (2015) зіставили результати терапії групи жінок віком 37-49 років з OA колінного суглоба, які отримували целекоксиб або його комбінацію з ГС. Через 8 тижнів лікування група комбінованої терапії мала достовірно кращий результат за індексом WOMAC (в цілому і за субшкалами болю, ранкової скрутості та функції суглоба), ніж група монотерапії.

Дослідження G. Wang і співавт. (2006) передбачало порівняння 3 груп лікування OA колінного суглоба: монотерапії целекоксибом, монотерапії ГС і комбінованого лікування. У групах целекоксибу та комбінованого лікування вже через 1 місяць було зафіксовано різке зменшення інтенсивності симптомів. Через 6 місяців від початку лікування при проведенні магнітно-резонансної томографії в групах ГС і комбінованої терапії спостерігали зменшення стирання суглобового хряща, яке було вираженішим, ніж у групі целекоксибу, однак через 12 місяців результати магнітно-резонансної томографії виявили достовірно кращий стан суглобових тканин у групі ГС + целекоксибу порівняно з обома іншими групами монотерапії. Автори зауважили, що комбінація ГС та целекоксибу не лише швидко усуває біль і функціональні розлади на ранніх етапах лікування, а й захищає суглобовий хрящ від стирання та сприяє його відновленню у випадку тривалого застосування.

Таким чином, застосування мультимодального підходу (комбінації ГС та НПЗП) до ведення пацієнтів з OA колінного суглоба є ефективним і безпечним. Доказова база такого підходу доводить його переваги над монотерапією будь-яким із включених до комбінації препаратів щодо симптоматики OA, функції суглоба та структурного стану суглобового хряща. Мультимодальний підхід підтримують усі провідні фахові товариства: ESCO, Американська колегія ревматології, Європейський альянс ревматологічних асоціацій (EULAR). Синергічний протизапальний підхід із використанням ГС як базисної терапії та целекоксибу як перорального НПЗП із добре вивченим профілем безпеки й ефективності здатен забезпечити пацієнтам оптимальний довгостроковий вплив.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Лариса Стрільчук

DON-2023-0234

ДОНА®
кристалічний глюкозамін сульфат

Базисна терапія 1-ї лінії в лікуванні остеоартриту колінного суглоба¹

- Найбільш ефективний в довгостроковому зниженні болю²
- Єдиний покращує функцію в довгостроковому періоді²
- В 2 рази більш ефективний ніж хондроїтин сульфат в сповільненні звуження суглобової щілини²
- Зменшення необхідності в анальгетиках та НПЗП³
- Зниження необхідності в повній заміні суглоба⁴

1. Oliver Bruene et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoarthritis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), Seminars in Arthritis and Rheumatism 000 (2018) 1-6.
2. MC Lacey S. Review, JGJ, JGMA, 2018; 220 (2): 254-257. doi:10.1007/s00007-018-1079-9. Published December 29, 2018.
3. Boyle LC et al. Effect of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmacokinetics of Glucosamine Sulfate (PEGASUS) study. Seminars Arthritis Rheum. 2015 Oct 29.
4. Verone N et al. Total joint replacement after glucosamine sulfate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8 year observation of patients from two previous 3 year, randomized, placebo-controlled trials. Osteoarthritis Cartilage. 2008; 16 (2): 254-260.

VIATRIS

ЗНИЖУЄ РИЗИК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ!



Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Магнікор - РП МОЗ України № UA/11211/01/01 та № UA/11211/01/02 з 09.04.2020.
Розістер* - РП МОЗ України №UA/18695/01/01 та UA/18695/01/02 від 13.04.2021.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Профілактика серцево-судинних захворювань за допомогою ацетилсаліцилової кислоти та різних статинів: новий аналіз дослідження NHANES 2011-2018

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), як-от атеросклероз, серцева недостатність, цереброваскулярні захворювання, захворювання периферичних судин та інші серцеві аномалії, є основною причиною смерті в усьому світі; їхня поширеність та рівень смертності від них зростають. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) чинить гальмувальний вплив на утворення різних медіаторів запалення та молекул адгезії, що спричиняє антиатеросклероз. АСК знижує ризик серйозних судинних подій на 15-20% як первинна профілактика ССЗ. Отже, роль АСК у профілактиці та лікуванні ССЗ широко визнана медичною спільнотою.

Статини (клас ліпідознижувальних препаратів) мають значний вплив на затримку розвитку бляшок, зменшуючи в такий спосіб ризик захворюваності та смертності в осіб з атеросклеротичними ССЗ. Доведено, що терапія статинами знижує ризик серцево-судинних подій (ССП) на 30-40% при застосуванні для первинної профілактики ССЗ. У профілактиці первинних ССЗ комбінація статинів з АСК є кориснішою, ніж АСК окремо. Однак незрозуміло, комбінація АСК із яким саме статином забезпечує найбільший захист від ССП. У цьому аналізі використано дані Національного дослідження здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), щоб дослідити, який статин у поєднанні з АСК має найкращий ефект для профілактики ССЗ.

Про дослідження

База даних NHANES – це комплексне опитування, яке поєднує у собі інтерв'ю та фізичні огляди для отримання репрезентативної вибірки цивільного населення США. У цьому дослідженні проаналізовано дані NHANES за 4 дворічні цикли (2011-2018). Учасники з відсутніми ССЗ та інформацією в анкетах щодо прийому АСК і статинів (n=16090 та 16449 відповідно) були виключені. Загалом у цьому випробуванні взяли участь 3378 осіб. Вебсайт NHANES (<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes>) містить повну інформацію щодо плану дослідження, методології та даних.

Застосування АСК і статинів

За допомогою даних стандартизованої анкети NHANES 2011-2018 визначали застосування АСК та різних статинів. Щодо використання АСК, учасникам ставили такі запитання: «Чи радять ваші лікарі або інші медичні працівники приймати невеликі дози АСК щодня, щоб запобігти серцевим нападам, інсультам чи раку?», «Вам коли-небудь казали це робити?», «Ви зараз це робите?», «Чи приймаєте ви невеликі дози АСК щодня самостійно, щоб запобігти серцевим нападам, інсультам або раку?». За допомогою цих анкет було створено бінарну змінну (так чи ні), яка свідчила про поточне вживання учасниками АСК. Учасників також опитали стосовно статинів: чи використовували вони будь-які ліки, які потребували рецепта, протягом попереднього місяця. Тих, хто відповів «так», просили показати контейнери для ліків, які вони вживали. Були досліджені аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин і комбіновані препарати.

Коваріати

Такі коваріати були завантажені з бази даних NHANES: вік, стать, расова / етнічна приналежність, коефіцієнт бідності й доходу сім'ї (poverty income ratio, PIR), рівень освіти, сімейний стан, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет (ЦД) в анамнезі, куріння, вживання алкоголю, індекс маси тіла (ІМТ), фізична активність, середнє споживання енергії, гемоглобін (Hb), холестерин (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВШ), загальний ХС (ЗХ), тригліцериди (ТГ), азот сечовини крові (АСК), сечова кислота (СК), креатинін сироватки (КС). Під час інтерв'ю учасники повідомили такі дані: вік, стать, расова / етнічна приналежність, рівень освіти, сімейний стан, статус куріння, вживання алкоголю та середнє споживання енергії. PIR визначався як загальний дохід сім'ї, поділений на поріг бідності. Крім того, дані про Hb, ХС ЛПВШ, ЗХ, ТГ, АСК, СК і КС були отримані з лабораторних тестів. Частота вживання АСК включала «один прийом АСК на день» і «один прийом АСК через день».

Констатація ССЗ

ССЗ визначалися за наявності сукупності 5 станів, про які повідомляли пацієнти (застійна серцева недостатність (ЗСН), ішемічна хвороба серця (ІХС), стенокардія, інфаркт та інсульт). Учасника було зареєстровано як хворого на ССЗ, якщо він відповів «так» на таке запитання: «Чи казав вам коли-небудь лікар або інший медичний працівник, що у вас ЗСН / ІХС / стенокардія / інсульт?». Стандартизована анкета щодо стану здоров'я, яку заповнюють під час особистої бесіди, надавала детальнішу інформацію (www.cdc.gov/nchs/nhanes). Первинна профілактика була визначена в цьому дослідженні як запобігання першій появі ССП, як-от ІХС, ЗСН, стенокардія, інфаркт міокарда або інсульт.

Результати

Загалом до випробування залучили 3778 осіб віком 66,45±10,22 року. Відповідно до зваженого аналізу кількість людей, залучених до дослідження, є репрезентативною для загального населення США у 2468 896 осіб. ССЗ були наявні в 27,7% цієї популяції.

Зв'язок між використанням АСК і різних статинів та загальними ССЗ

Відношення шансів (ВШ) для ССЗ становило 0,43; 0,69; 0,44; 0,34 і 0,64 для АСК та комбінацій з різними статинами – аторвастатином, ловастатином, правастатином, розувастатином і симвастатином відповідно.

Зв'язок між використанням АСК і різних статинів та окремими ССЗ

Були проведені окремі аналізи для вивчення зв'язку між застосуванням АСК та різних статинів й окремими ССЗ, як-от ЗСН, ІХС, стенокардія, інфаркт міокарда, інсульт. Результати показали, що існує тісний зв'язок між використанням АСК і різних статинів та поширеністю окремих ССЗ, як-от ІХС, ХСН, стенокардія, інфаркт міокарда. ВШ окремих ССЗ становили 0,47; 0,24; 0,24; 0,30 і 0,98 у повністю скоригованій моделі для комбінації розувастатину й АСК порівняно з використанням лише АСК.

Аналіз підгруп

Що стосується аналізу підгруп (вік, стать, ЦД та ІМТ), то розувастатин у поєднанні з АСК також виявився найефективнішим для профілактики ССЗ.

Обговорення

Частота ССП у людей літнього віку поступово зростає. Водночас різноманітні фактори ризику, як-от нездоровий спосіб життя та забруднення навколишнього середовища, також зумовлюють поступове підвищення частоти ССП серед молодого населення. Найважливіший метод запобігання ССЗ – сприяння здоровому способу життя. Крім того, велике значення має первинна медикаментозна профілактика ССП.

Кілька консенсусів визнали переваги АСК як препарату, який найчастіше використовують у первинній профілактиці ССЗ, зокрема для

зниження ризику інфаркту міокарда й інсульту. Gaziano та співавт. провели велике рандомізоване багатоцентрове клінічне дослідження і виявили, що рівень випадків ССЗ був набагато нижчим, ніж очікувалося, коли учасники отримували АСК, що продемонструвало переваги АСК у первинній профілактиці ССЗ.

Статини є першим вибором для зниження високого рівня ХС у крові – фактора ризику ССЗ (здебільшого через зниження біосинтезу ХС). Taylor і співавт. резюмували, що люди без ознак ССЗ, які отримували статини, продемонстрували зниження смертності від усіх причин, великих судинних подій і ревазуляризацій без вагомих побічних явищ. Дослідники провели декілька клінічних випробувань, щоб оцінити, чи може комбіноване використання АСК і статинів бути корисним для пацієнтів. Athyros і співавт. виявили, що порівняно зі статинами або АСК, що застосовувалися окремо, комбіноване використання АСК і статину значно зменшувало ССП у пацієнтів із дисліпідемією. Корейське національне когортне дослідження, під час проведення якого оцінювали ефективність АСК і статинів у первинній профілактиці смертності від ССЗ, показало, що комбіноване використання АСК і статинів може бути корисним учасникам.

Терапія статинами здатна покращити стан пацієнтів з периферичним атеросклерозом, а також усунути атеросклеротичні бляшки. Однак мало досліджень зосереджено на виборі статинів із комбінованим застосуванням АСК у первинній профілактиці ССЗ. На основі великомасштабної популяції, інтегрованої з бази даних NHANES, повідомлено, що комбінація АСК та розувастатину може значно знизити частоту загальних й окремих ССЗ порівняно з комбінованим використанням АСК з іншими статинами.

Розувастатин – найсучасніший і найпотужніший статин на ринку. На відміну від інших статинів він є повністю синтетичним. Усі статини для первинної профілактики знижували ризик смертності від ССЗ в популяціях, але одночасно деякі ризики шкоди збільшувалися. Водночас різні статини мали відрізнялися за профілем користі та шкоди. Метааналіз показав, що аторвастатин і розувастатин найефективніше зменшують ССП. Окрім того, Liping виявив, що ризик побічних реакцій не підвищувався при застосуванні розувастатину порівняно з аторвастатином. У групі середнього ризику, етнічно різноманітній популяції без ССЗ, розувастатин у дозі 10 мг/день значно зменшував кількість ССП порівняно із плацебо. Порівняно з іншими статинами було показано, що розувастатин знижує рівень ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ефективніше, ніж більшість інших статинів, має найкращу ефективність у зниженні ЗХ та підвищує рівень ХС ЛПВЩ більше за аторвастатин.

ВИСНОВКИ

Результати цього дослідження продемонстрували, що:

- комбіноване використання АСК і статинів є ефективнішим у профілактиці ССЗ, ніж використання лише АСК;
- розувастатин має найвищу ефективність щодо профілактики усіх загалом та окремих ССЗ порівняно з іншими статинами при комбінованому застосуванні з АСК.

ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному ринку представлений досить широкий спектр препаратів ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Ключовим критерієм вибору є можливість забезпечення оптимального балансу ефективності та безпечності лікування. Оскільки антиагрегантні властивості та гастротоксичність АСК пов'язані з одним і тим самим механізмом – пригніченням ЦОГ-1, основною стратегією, яка дозволяє забезпечити високу ефективність АСК щодо запобігання розвитку ССП і максимально знизити ризик можливих ускладнень, є застосування мінімальних доз. У 2012 році американська спілка торгівельних терапевтів визнала доцільним призначення АСК з метою первинної профілактики ССЗ в осіб від 50 років у дозі 75-150 мг/добу. Такими засобами в Україні є таблетки **Магнікор** та **Магнікор Форте** (АТ «Київський вітамінний завод»), які містять у складі 75 і 150 мг АСК відповідно.

Показаннями для призначення **Магнікору** є:

- ✓ первинна профілактика інфаркту міокарда та ішемічного інсульту пацієнтам із високим серцево-судинним ризиком (артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, ЦД, ожиріння), а також за наявності даних спадкового анамнезу;
- ✓ вторинна профілактика тромбоутворення хворим, які перенесли гострий коронарний синдром, транзиторну ішемічну атаку чи гостре порушення мозкового кровообігу, а також у разі захворювань периферійних артерій.

Магнікор розчиняється у шлунку, що забезпечує пікову концентрацію АСК у плазмі крові вже через 30-40 хв після прийому препарату. Це вигідно відрізняє його від препаратів у кишковорозчинній оболонці, яка може зменшувати біодоступність АСК.

Рекомендована початкова доза – 150 мг/добу, підтримувальна – 75 мг/добу. Таблетки ковтають цілими (запиваючи водою, якщо це потрібно). Для забезпечення швидкого поглинання таблетку можна розжувати чи розчинити у воді.

Важлива перевага **Магнікору** — доступність. З огляду на те що профілактика ССЗ зазвичай передбачає пожиттєвий прийом АСК, це значно підвищує прихильність пацієнтів до прийому препарату.

Зважаючи на отримані дані про суттєві переваги розувастатину в профілактиці атеросклеротичних ССЗ, а також те, що саме комбінація АСК та розувастатину може значно знизити частоту ССЗ загалом, звертаємо увагу на препарат **Розістер** (АТ «Київський вітамінний завод»), який містить 10 або 20 мг розувастатину.

Розістер показаний для:

- первинної профілактики ССЗ як доповнення до корекції інших факторів ризику;
- дорослих, підлітків та дітей віком >10 років із первинною гіперхолестеринемією або змішаною дисліпідемією як доповнення до дієти, коли дотримання дієти і застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад, фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім.

Дозу **Розістеру** підбирають залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись рекомендаціями чинних загальноприйнятих інструкцій. Лікарський засіб **Розістер** можна приймати в будь-який час дня і незалежно від прийому їжі.

За матеріалами: Liu T., Zuo R., Wang J. et al. Cardiovascular disease preventive effects of aspirin combined with different statins in the United States general population. *Sci Rep* 13, 4585 (2023).

Підготувала **Олена Костюк**

Судинна система голови та серця: чи є відмінності? Профілактика серцево-судинних катастроф



Ю.М. Сіренко

2-4 липня під час науково-практичної конференції НЕПіКа (неврологія, ендокринологія, психіатрія, кардіологія) науковий керівник відділення вторинних і легеневих гіпертензій ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко представив доповідь, у якій розглянув підходи до первинної та вторинної профілактики серцево-судинних катастроф з огляду на особливості анатомічної будови судинної системи голови та серця, а також кровопостачання й метаболізму міокарда і мозку в нормі та при патології. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з ключовими положеннями виступу професора Ю.М. Сіренка.

Кровопостачання міокарда

В серці розташовані судини, які відходять від кореня аорти: одна – цільова, основна – ліва коронарна артерія, що розподіляється на дві великі – передню низхідну й огинаючу, а також праву коронарну артерію. Під час скорочення серце стискає судини, розташовані епікардіально, а також судини, які відходять від епікардіальних судин усередину міокарда. Саме тому кровопостачання міокарда відбувається лише під час діастолі. Це дуже специфічна ситуація, адже кров потрапляє до серця через два входи: один – через артерії, які йдуть від епікарда всередину міокарда, другий – з крові, що циркулює усередині серця. Під час систоли кров потрапляє до коронарних артерій, але не до артерій, які ведуть усередину міокарда. За зниження діастолічного артеріального тиску можуть існувати додаткові умови для розвитку ішемії міокарда. В цьому випадку йдеться про J-подібну криву для зниження тиску відносно коронарних подій, коли діастолічний артеріальний тиск <70 мм рт. ст. може асоціюватися з підвищенням ризику коронарних подій.

Кровопостачання головного мозку

Кровопостачання головного мозку відбувається як у систолу, так і в діастолу; це залежить від чотирьох артерій – двох внутрішніх сонних та двох вертебральних. У мозку, на відміну від міокарда, є дуже вразливі пенетрувальні артерії (тонкі та довгі). Наприклад, класичною патологією при артеріальній гіпертензії є розвиток гіалінозу цих артерій. У разі порушення кровопостачання цими артеріями виникають дрібні лакунарні інсульти – це особливості кровопостачання мозку, які асоціюються з гіпертонічною хворобою і є візитівкою гіпертонічної хвороби, гіпертонічного ураження головного мозку.

Метаболізм міокарда в нормі та при патології

Здорове серце «споживає» жирні кислоти, кетонів тіла, глюкозу, лактат, амінокислоти.

За серцевої недостатності баланс споживання змінюється.

Основне «паливо», на якому працює головний мозок людини, – глюкоза. Наприклад, при передозуванні інсуліном гіпоглікемія може зумовлювати коматозний стан через порушення метаболізму мозку.

Для серця і мозку обговорювали різні ідеї т. зв. метаболічної терапії. Слід зауважити, що на сьогодні немає клінічних доказів ефективності (як для серця, так і для мозку) метаболічної протиішемічної терапії, яка втручається в процеси покращення метаболізму жирних кислот, глюкози тощо.

Гіпертрофія лівого шлуночка та зміни кровопостачання міокарда

При гіпертрофії лівого шлуночка кровопостачання міокарда змінюється. Кількість судин залишається однаковою, але кількість м'язів збільшується. Гіпертрофія сприяє розвитку ішемії, фіброзу, а згодом може розвиватися серцева недостатність.

Ішемічна хвороба серця

Ішемія (як серця, так і мозку) завжди є регіональною залежно від басейну, в якому відбувається порушення кровообігу. Якщо зупиниться серце, то зупиниться життя, тому серце перебудовується – відбувається його ремоделювання. Ішемія врешті-решт зумовлює те, що гіпертрофія еволюціонує, місце інфаркту витончується; частину скоротливої здатності, отже, й гіпертрофії беруть на себе тканини міокарда, які залишилися живими після інфаркту. Ремодювання серця може відбуватися по-різному.

За ішемії мозку так само можуть «випадати» функції, але пластичність мозку дозволяє його частині взяти на себе деякі функції та частково відновлювати втрачені.

Коли йдеться про серцево-судинні катастрофи, згадують т. зв. серцево-судинний континуум. Континуум у математиці – безперервна функція, яка не має початку та кінця. Однак життя має свій початок і кінець, протягом якого в людини спостерігається серцево-судинний континуум. Дитина вже народжується із факторами

ризиком, які передаються їй від батьків, потім вона потрапляє у середовище з іншими факторами ризику, що можуть зумовлювати розвиток певної патології, наприклад підвищення артеріального тиску, цукровий діабет, які спричиняють порушення функції ендотелію судин, виникнення атеросклеротичних смужок, згодом – появу атеросклеротичних бляшок, розвиток атеротромбозу, наслідками котрого є ішемія міокарда чи мозку, інсульт, інфаркт, порушення функції.

Набуті фактори ризику серцево-судинних захворювань: підвищений артеріальний тиск, надмірне споживання глюкози, калорій, солі, куріння, вживання алкоголю, нераціональне харчування, малорухливий спосіб життя, ожиріння та вік. Це – фактори серцево-судинного та мозкового ризику; вони однакові, адже реалізуються завдяки основному компоненту – судинам (через атеросклероз і атеротромбоз).

Концепція здоров'я серцево-судинної системи

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації серця (АНА, 2022), основні правила здорового способу життя передбачають достатній сон і харчування, заняття спортом, нормальні показники вмісту глюкози в крові, маси тіла, рівня ліпідів, артеріального тиску, відмову від куріння. Це 8 основних факторів здорового способу життя, рекомендованих для первинної серцево-судинної профілактики, – немедикаментозна основа. Для вторинної профілактики пацієнтам перед тим, як призначити лікування, теж рекомендують змінити спосіб життя.

Щодо фармакотерапії – незважаючи на особливості кровообігу мозку та серця, вплив на судинну стінку, від якої залежить виникнення серцево-судинної катастрофи, на сьогодні абсолютно універсальний: це контроль артеріального тиску за допомогою антигіпертензивних препаратів, насамперед таких, які мають судинні протекторні властивості, застосування статинів та антитромботичних засобів.

Підготувала Віталіна Хмельницька

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Біомаркери епілепсії

Продовження. Початок на стор. 16.

C-C motif ligand 2 (CCL2)

Хемокини, що експресуються в мікроглії, астроцитах та ендотеліальних клітинах, відіграють важливу роль як медіатори, що беруть участь в активації лейкоцитів [40]. CCL2 – один з основних запальних хемокинів, який виявляється в пацієнтів із фармакорезистентною епілепсією. Особливий інтерес становлять результати досліджень на тваринах, що демонструють його підвищену експресію на додаток до збільшення частоти нападів

як результат індукованого системного запалення. І навпаки, екзогенне введення антиCCL2-антитіл пригнічує LPS-опосередковане посилення судом у тварин із хронічною епілепсією. Хоча результати досліджень на людях обмежені, ці спостереження можуть свідчити про те, що CCL2 на молекулярному рівні пов'язаний із периферійним запаленням і підвищеною збудливістю нейронів [41].

У таблиці 3 наведено характеристики факторів запалення за епілепсії.

Таблиця 3. Характеристика факторів запалення під час епілепсії

	IL-1β	IL-6	IL-8	TNF
Ефекти	• прозапальний цитокін; • підвищений за певних патологічних станів (активний напад, гіпоксичне ушкодження, інфекція)	• прозапальний цитокін; • залучений до гострої фази імунної відповіді	• прозапальний цитокін, що сприяє нейрональному росту після ушкодження; • стимулює продукування нервового фактора росту	• прозапальний цитокін
Генералізовані тонікоклонічні судоми	• рівні в плазмі не змінюються; • рівні в СМР збільшуються після судом	• рівні значно збільшені після поодинокого чи рекурентного GTCS; • рівні значно підвищені в разі генералізованих судом, ніж при судамах, що перериваються, або контролі	• пов'язаний із виявом судом	• немає значних відмінностей
Часткові судоми	• рівні в плазмі не змінюються	• рівні збільшені при пролонгованих часткових судамах, але менше ніж за GTCS	• рівні підвищені в сироватці	
Неонатальні судоми	–	–	• значно збільшено протягом 24 год. Залишається збільшеним після 48-72 год	
Мезіальна скронева епілепсія	• рівень збільшений у тканині мозку	• збільшення CD ⁴⁵ Т-лімфоцитів, що експресуються IL-6; • IL-6 збільшений у сироватці	• пов'язаний із виявом судом	• збільшення CD ⁴⁵ Т-лімфоцитів, що експресуються TNF
Фебрильні судоми	• немає значних відмінностей у СМР і сироватці	• немає підвищення в сироватці		

ВИСНОВКИ

Епілепсія належить до аномальної активності мозку, що зумовлює тимчасову втрату контролю над поведінкою та рухами. Цей стан може бути вродженим, спричиненим пухлиною, інсультом або інфекцією головного мозку, що проявляється різними симптомами (залежно від ураженої ділянки мозку). Діагностика епілепсії є складним та ресурсомістким процесом, і часто складно відрізнити її від інших станів. Отже, існує гостра необхідність у розробці досконаліших діагностичних інструментів, особливо для використання на ранніх стадіях після підозри на напад. Генетична неоднорідність, етнічна приналежність та стать мають значний вплив на експресію біомаркера. Крім того, лікарські препарати (протисудомні тощо) або супутні захворювання можуть впливати на профілі біомаркерів. Ще одним важливим джерелом змінності є вік пацієнтів. Так, досі дослідження зосереджувалися на ідентифікації біомаркерів у дорослих. Однак початок епілепсії часто припадає на дитячий вік, що варто брати до уваги.

Одна з важливих умов застосування біомаркерів – доступність для лікарів, тобто обов'язковою умовою є використання цільної крові як зразка, а не СМР або тканини мозку. Це дозволить проводити забір біологічного матеріалу в будь-який час, а також скоротить цей процес. Дослідниками виявлено підвищені рівні імунних білків у крові до та після епілептичного нападу, які можуть бути можливими біомаркерами, що дозволять точно діагностувати епілепсію за допомогою простого аналізу крові. Вартість аналізу біомаркерів залежатиме від того, як широко ці біомаркери можуть бути використані в клінічній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.

3



health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

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

Наш сайт



Наша сторінка Facebook







Фіксовані комбінації на основі блокаторів рецепторів ангіотензину II в настановах із лікування артеріальної гіпертензії (ESH, 2023)



Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим серцево-судинним захворюванням у світі, оскільки, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, вражає 1,28 млрд дорослих віком 30-79 років, причому $\frac{2}{3}$ із них мешкають у країнах низького та середнього рівнів достатку. Станом на 2019 р. загальносвітова поширеність АГ у дорослих становила 34% для чоловіків і 32% для жінок.

Підвищення артеріального тиску (АТ) тісно асоціюється зі зростанням ризику інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок. Ця закономірність спостерігається в усіх вікових та етнічних групах. Робоча група Prospective Studies Collaboration Group установила, що на кожні 20 мм підвищення офісного систолічного АТ (САТ) чи на кожні 10 мм підвищення офісного діастолічного АТ (ДАТ) ризик фатальних гострих форм ІХС та інсульту

подвоюється. Це обумовлює важливість своєчасного й повноцінного контролю АТ.

У дорослих осіб віком 18-79 років фармакотерапію АГ потрібно починати за офісного САТ ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст., у хворих віком ≥ 80 років – за офісного САТ ≥ 160 мм рт. ст. (можна розглядати доцільність фармакотерапії при САТ 140-160 мм рт. ст.). За наявності анамнезу серцево-судинних захворювань (передусім ІХС) медикаментозне лікування розпочинають при САТ ≥ 130 та/або ДАТ ≥ 80 мм рт. ст.

Первинною ціллю антигіпертензивного лікування є зниженням АТ до $< 140/90$ мм рт. ст. (для всіх пацієнтів). Якщо фармакотерапія добре переноситься, показники АТ варто знижувати до 130/80 мм рт. ст. чи навіть нижче за винятком деяких клінічних станів (наприклад, хронічної хвороби нирок), за яких докази переваг нижчого АТ відсутні. Знижувати АТ до $< 120/70$ мм рт. ст. недоцільно. У пацієнтів віком ≥ 80 років офісний САТ варто знижувати до 140-150 мм рт. ст., а ДАТ – до < 80 мм рт. ст.; за хорошої переносимості лікування САТ можна знижувати до 130-139 мм рт. ст.

Як і в минулій редакції рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2018), для лікування АГ радять застосовувати препарати основних п'яти класів: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), тiazидні/тиазидоподібні діуретики та β -блокатори (ББ).

Абсолютній більшості пацієнтів з АГ слід розпочинати лікування з подвійної комбінації препаратів, що забезпечує вищі показники ефективності та кращу переносимість. Різний механізм дії складників комбінації дає змогу вплинути на різні ланки патогенезу АГ, реалізуючи потужнішу дію при менших дозах. Окрім того, початок одразу з двокомпонентної комбінації дає можливість досягти зниження АТ швидше, ніж призначення монотерапії, а докази свідчать, що час до досягнення контролю АТ є важливою детермінантою клінічних наслідків, особливо в пацієнтів високого ризику. При невдачі подвійної комбінації рекомендується змінити стартовий препарат на інший двокомпонентний засіб, збільшити дозу або призначити трикомпонентну комбінацію препаратів (рис.).

Лікування двома антигіпертензивними препаратами має призначатися у вигляді фіксованої

комбінації (ФК), оскільки зменшення кількості таблеток для щоденного прийому достовірно покращує прихильність до лікування та збільшує ймовірність досягнення контролю АТ. У наш час наявність різних дозувань ФК усунула такий недолік фіксованої терапії, як негнучкість – неможливість підвищити дозу однієї активної речовини незалежно від іншої.

Оптимальними комбінаціями для початку антигіпертензивного лікування вважають поєднання ІАПФ або БРА з БКК або тiazидним/тиазидоподібним діуретиком. Такі ФК нині широко доступні й мають різні дозування, що забезпечує гнучкість призначення та легкість у підвищенні дози. Застосування комбінацій такого типу мінімізує ймовірність розвитку побічних ефектів монотерапії діуретиками чи БКК (гіпокаліємії та периферичних набряків відповідно). Крім того, блокада ренін-ангіотензинової системи є важливою складовою стратегії лікування для багатьох груп пацієнтів (особи з діабетом, гіпертрофією лівого шлуночка, хронічною хворобою нирок тощо). Такі комбінації, як БКК у поєднанні з діуретиком, також мають потужну доказову базу. Обираючи між ІАПФ і БРА, слід пам'ятати, що БРА мають аналогічну ІАПФ антигіпертензивну дію та протекторний ефект, але відмінність між цими засобами полягає в профілі переносимості: БРА притаманна частота побічних ефектів на рівні плацебо. У зв'язку із цим БРА мають найнижчу ймовірність передчасного припинення лікування серед усіх класів антигіпертензивних препаратів.

У розділі, присвяченому окремим фенотипам АГ, рекомендації приділяють увагу нічній АГ, яку визначають за середнім АТ $\geq 120/70$ мм рт. ст., зафіксованим під час нічних годин за допомогою амбулаторного моніторингу. Деякі дослідження продемонстрували, що нічний АТ виступає кращим предиктором несприятливих наслідків

ДІОКОР® ДІФОРС®

ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ ЗАМІСТ НАДМІРНОГО ТИСКУ!

УКРАЇНСЬКЕ ВИРОБНИЦТВО ЄВРОПЕЙСЬКОГО РІВНЯ

acino

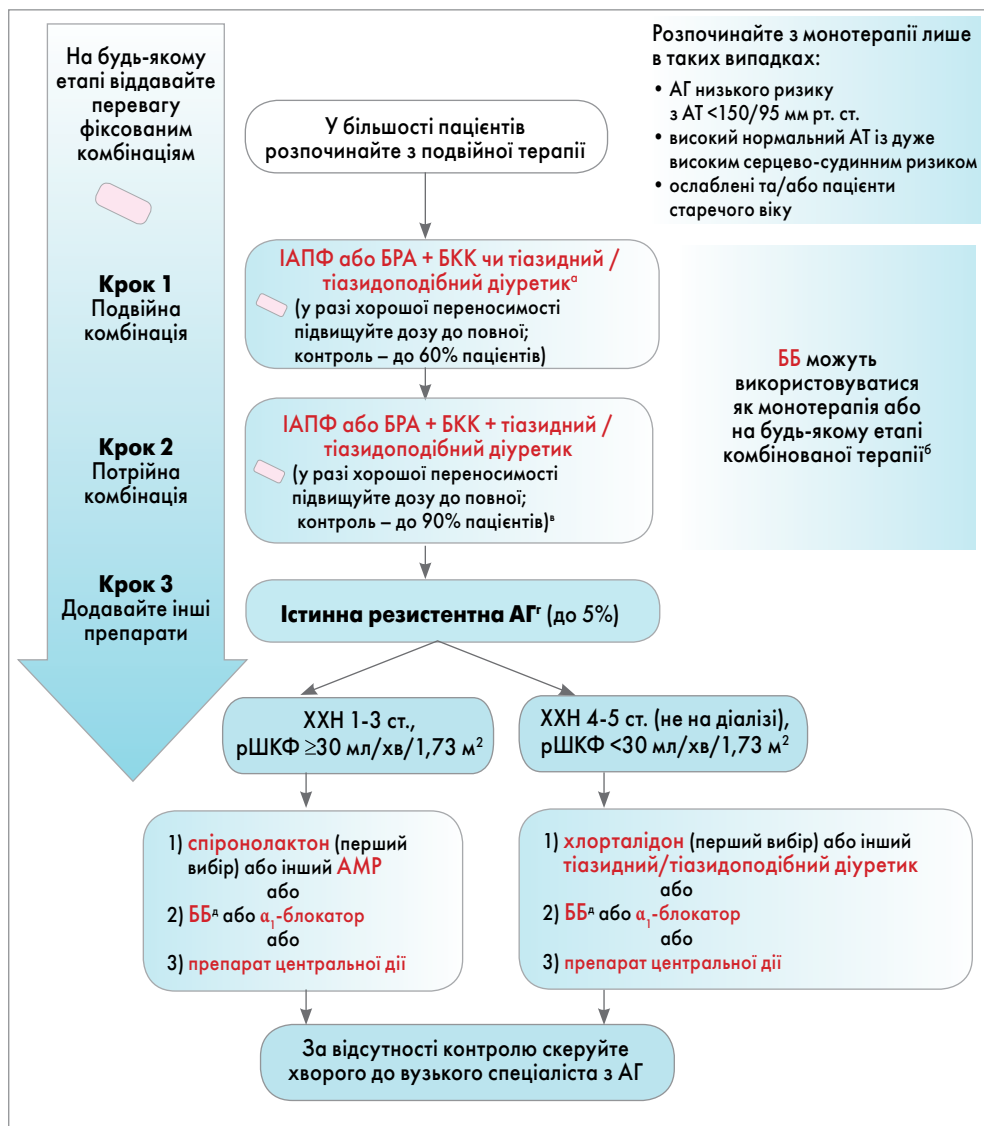


Рис. Стратегія лікування АГ

Примітки:
¹ розгляньте перехід на петльовий діуретик, якщо швидкість клубочкової фільтрації (СКФ) становить 30-45 мл/хв/1,73 м²; якщо СКФ < 30 мл/хв/1,73 м², призначте петльовий діуретик;
² ББ варто призначати відповідно до рекомендацій і за низки певних патологічних станів;
³ контроль із досягненням показника <140/90 мм рт. ст.;
⁴ коли САТ становить ≥140 мм рт. ст. чи ДАТ становить ≥90 мм рт. ст. за умови, що: було застосовано трикомпонентну комбінацію блокатора ренін-ангіотензинової системи (ІАПФ або БРА), БКК і тіазидного/тіазидоподібного діуретика в максимальних рекомендованих і переносимих дозах; адекватний контроль АГ було підтверджено амбулаторним моніторингом або, за його недоступності, домашнім моніторингом; різні причини псевдорезистентної АГ (зокрема, незадовільна прихильність до лікування) та вторинну гіпертензію було виключено;
⁵ мають використовуватися раніше на будь-якому етапі терапії за наявності відповідних показань.

АГ, у тому числі кардіоваскулярних катастроф і смертності, ніж денний чи навіть добовий. Пацієнти з нічною АГ мають більшу ймовірність розвитку структурних змін серця та каротидних артерій, аніж особи з нічною нормотензією. Для лікування нічної АГ запропоновано хронотерапевтичний підхід, який передбачає призначення антигіпертензивних препаратів увечері. У разі лікування не ФК, а окремими препаратами, пацієнти розділяють прийом ліків на ранішній і вечірній, що може забезпечувати рівномірніший профіль АТ протягом доби, а також уникнути вживання діуретиків у вечірній час. Відповідно до результатів дослідження TIME пацієнти можуть самостійно обирати, коли приймати препарати, а лікарям варто розглянути призначення ліків на ніч у осіб із задокументованим високим нічним АТ. За розрахунками експертів, 5% загальної гіпертензивної популяції мають істинну резистентну АГ (РАГ), яка не відповідає на належну модифікацію способу життя та лікування оптимальними чи максимальними переносимими дозами

трьох антигіпертензивних препаратів (тіазидного/тіазидоподібного діуретика, блокатора ренін-ангіотензинової системи та БКК). Для встановлення діагнозу РАГ потрібно отримати докази високої прихильності до лікування та виключити основні причини вторинної АГ. У пацієнтів із РАГ спостерігається вищий ризик опосередкованого АГ ураження органів, хронічної хвороби нирок і передчасних кардіоваскулярних подій. Ефективне лікування РАГ має поєднувати зміни способу життя (зменшення вживання натрію й алкоголю, впровадження регулярної фізичної активності, нормалізація маси тіла), скасування препаратів, здатних підвищувати АТ, раціоналізацію поточного лікування та додавання інших антигіпертензивних препаратів до поточної потрібної терапії. Зокрема, в ході раціоналізації можна замінити тіазидний діуретик на потужніший тіазидоподібний препарат із більшою тривалістю дії, наприклад індапамід чи хлорталідон (якщо швидкість клубочкової фільтрації перевищує 30 мл/хв). Оптимальним четвертим

препаратом при РАГ вважається спіронолактон. Інший стероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів – еплеренон – є менш потужним, тому застосовується лише за непереносимості спіронолактону. Іншими альтернативами виступають бісопролол, доксазозин подовженого вивільнення та препарати центральної дії (клонідин). Пацієнтам із хронічною

хворобою нирок IV-V стадій і РАГ або неконтрольованою АГ для досягнення контролю АТ доцільно призначати хлорталідон у дозі 12,5-25 мг/добу (перша лінія), інший тіазидний/тіазидоподібний діуретик, ББ, α₁-блокатор або препарат центральної дії. Паралельно з контролем АТ в осіб із РАГ слід лікувати коморбідні стани (ожиріння, обструктивне апное уві сні).

ДОВІДКА «ЗУ»

Лікарям України добре відомі такі фіксовані комбінації, як Діокор і Діфорс (Acino Group, Швейцарія). Діокор містить валсартан і гідрохлортіазид у дозах 80/12,5 або 160/12,5 мг, а Діфорс – амлодипін і валсартан у дозах 5/80 або 5/160 мг. Існує також Діфорс XL із дозовим співвідношенням 10/160 мг. Сполучення БРА з тіазидним діуретиком або БКК уже давно визнано одними з оптимальних комбінацій для лікування АГ. Молекула валсартану в складі Діокору та Діфорсу не лише робить вагомий внесок у антигіпертензивний ефект цих комбінацій, а й запобігає розвитку ускладнень діуретичної терапії, передусім гіпокаліємії, та застосування БКК (периферичних набряків). Комбінації валсартан + амлодипін і валсартан + гідрохлортіазид є добре вивченими в клінічних дослідженнях; прогнозованість їхньої дії та побічних ефектів полегшує роботу лікаря, а наявність різних доз дає можливість максимально ретельно індивідуалізувати терапію АГ для кожного пацієнта. Своєю чергою, препарат Таліпрес® (Acino Group, Швейцарія) містить хлорталідон у дозах 25 або 50 мг. Нові рекомендації Європейського товариства кардіологів (2023) вказують, що тіазидоподібні діуретики, у т. ч. хлорталідон, мають тривалішу дію. Відповідно до цих рекомендацій, обираючи доповнювальний діуретик при РАГ, слід віддавати перевагу саме хлорталідону, оскільки він ефективно знижує АТ й альбумінурію в осіб з АГ і хронічною хворобою нирок високих стадій (Agarwal R. et al., 2021), а також забезпечує кращий антигіпертензивний ефект, ніж амлодипін і лізиноприл (за результатами масштабного дослідження ALLHAT, 2002).

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-DIOC-PUB-092023-081

Антигіпертензивна ефективність β -блокаторів як другого препарату чи в складі комбінованої терапії: метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Сучасні рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії (АГ) різняться у використанні β -блокаторів. Європейське товариство кардіологів (ESC) / Європейське товариство гіпертензії (ESH) та Міжнародне товариство гіпертензії (ISH) рекомендують використовувати β -блокатори на будь-якому етапі лікування в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), як-от інфаркт міокарда, серцева недостатність, стенокардія або фібриляція передсердь. Американська асоціація серця (AHA) / Американська колегія кардіології (ACC) та Японське товариство гіпертензії (JSH) рекомендують β -блокатори при резистентній гіпертензії та для пацієнтів із ССЗ. З огляду на високу поширеність резистентної гіпертензії та ССЗ β -блокатори часто є незамінними в складі комбінованої терапії для контролю артеріального тиску (АТ), а також профілактики ССЗ. У клінічних дослідженнях з'являються докази того, що антигіпертензивна терапія β -блокаторами (крім атенололу) може бути особливо ефективною для контролю АТ. Пропонуємо до уваги читачів систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) для оцінки впливу β -блокаторів (окрім атенололу) як складової антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ.

Проведено систематичний огляд РКД, у яких порівнювали ефекти зниження АТ β -блокаторами як доповнення до монотерапії або компонента комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ. Інші компоненти комбінованої терапії включали діуретики, блокатори кальцієвих каналів (БКК), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). Серед β -блокаторів виключили атенолол, а до пошуку додали метопролол, бісопролол, ацебутолол, есмолол, карведилол, лабетолол, аротинолол, бевантолол, целіпролол, небіволол і буциндолол. Не було обмежень щодо тривалості випробування або типу приладу для вимірювання АТ; однак дослідження з розміром вибірки <50 учасників були виключені. Пошук здійснювався в базах даних MEDLINE (PubMed).

Результати, які мали інтерес для цього метааналізу, включали зміну систолічного та діастолічного АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) порівняно з початковим рівнем, а також частку пацієнтів зі змінами АТ.

До остаточного аналізу внесли 20 статей, які охоплюють 5544 хворих. У 15 роботах повідомлялося про ефекти β -блокаторів як доповнення до монотерапії порівняно з монотерапією без β -блокаторів, тоді як 5 статей порівнювали ефекти зниження АТ комбінованої терапії з β -блокаторами та без них. Тривалість випробувань становила від 4 до 36 тиж.

РЕЗУЛЬТАТИ

Ефективність β -блокаторів як доповнення до антигіпертензивної терапії

З 15 досліджень додаткової терапії 9 з 11 учасників повідомили про зміни систолічного та діастолічного АТ у сидячому / лежачому положенні відповідно. Загалом додаткова терапія β -блокаторами значно знизила систолічний і діастолічний АТ більше за монотерапію без β -блокаторів. Зниження систолічного АТ було значно та стабільно кращим за використання β -блокатора, доданого до діуретика чи ІАПФ/БРА, порівняно з відповідними монотерапіями. Схожі результати спостерігалися і для діастолічного АТ.

В 10 дослідженнях повідомлялося про вплив на пацієнтів, які досягли контролю діастолічного АТ (<90 або <95 мм рт. ст. чи зниження на ≥ 10 мм рт. ст. від початкового рівня). Загалом імовірність того, що хворі досягнуть контролю діастолічного тиску була на 34% вищою в разі додаткового лікування β -блокаторами, ніж при монотерапії без них. В аналізі антигіпертензивних препаратів вплив на діастолічний АТ виявився вищим для β -блокатора, доданого до діуретика та ІАПФ/БРА, але не до БКК (порівняно з відповідною монотерапією без β -блокаторів).

Результати 3 випробувань (усі з метопрололом) свідчили про вплив лікування на ЧСС. Додавання β -блокатора зумовило більше зниження ЧСС на 6,9 уд./хв, ніж монотерапія без нього.

Ефективність β -блокаторів як компонента комбінованої антигіпертензивної терапії

5 досліджень повідомляли про зміни систолічного та діастолічного АТ у сидячому / лежачому положенні при комбінованій антигіпертензивній терапії з β -блокатором і без нього. Не спостерігалось істотної різниці між комбінацією β -блокаторів і комбінованою терапією без них щодо зниження систолічного та діастолічного АТ.

ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ

Цей метааналіз досліджував ефект β -блокатора щодо зниження АТ як другого препарату та компонента комбінованої антигіпертензивної терапії. Додаткова терапія β -блокаторами була пов'язана зі значно більшим зниженням систолічного та діастолічного АТ порівняно з монотерапією без них. Комбінована терапія, що містить β -блокатор, була такою самою ефективною, як і комбінована терапія без β -блокатора, щодо ефекту зниження АТ.

Результати аналізу підтверджують позицію, що β -блокатори можна використовувати в комбінації з іншими класами антигіпертензивних препаратів на будь-якому етапі лікування для контролю АТ,

у т. ч. як терапію першого вибору. Результати аналізу також узгоджуються з такими попередніми метааналізами терапії β -блокаторами для лікування АГ, інших ССЗ і з думкою, висловленою дослідниками Manca та співавт., а також Esler і співавт. у своїх останніх оглядах. Після ретельного аналізу доказів вони підкреслили сприятливі ефекти β -блокаторів у ≈ 50 різних клінічних станах, які можуть співіснувати з АГ. Водночас автори стверджують, що переміщення β -блокаторів із терапії першого вибору до терапії при конкретних станах може бути невиправданим на основі доказів того, що β -блокатори є такими самими ефективними, як і інші антигіпертензивні препарати для зниження АТ. Однак слід зазначити, що β -блокатори – гетерогенний клас лікарських засобів із відмінностями у фізико-хімічних властивостях і селективності рецепторів, що спричиняє змінні фармакологічні ефекти, різну ефективність у хворих на АГ. У попередніх РКД часто використовували пропранолол або атенолол з метою оцінки ефективності β -блокаторів для первинної профілактики серцево-судинних подій. Пропранолол є неселективним β -блокатором. Атенолол – гідрофільний β_1 -селективний агент із відносно нетривалим періодом напіввиведення. Дозування атенололу 1 р/добу було, ймовірно, субоптимальним, про що свідчить значно вагомніше зниження АТ у групі атенололу, ніж у групах порівняння, у дослідженнях LIFE та ASCOT-BPLA. Результати цих досліджень атенололу, ймовірно, не стосуються інших селективних блокаторів β_1 , як-от метопролол. Дійсно, в дослідженні MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives) лікування метопрололом зумовило значне зниження серцево-судинної смертності та захворюваності, включаючи інсульт (порівняно з діуретиками). Крім того, попередній метааналіз показав, що β -блокатори ефективні (як і інші класи антигіпертензивних препаратів) у профілактиці серцево-судинних подій, особливо якщо виключити дослідження

з атенололом. Результати поточного випробування додатково доповнюють докази на підтримку ефективності β -блокаторів за АГ.

У разі належного застосування, наприклад, у поєднанні з іншими класами антигіпертензивних препаратів, β -блокатори можуть бути особливо ефективними для зниження АТ і профілактики ССЗ. Високий ефект зниження АТ на 3-4 мм рт. ст. може пояснити результати декількох останніх обсерваційних досліджень, які демонструють переваги β -блокаторів у профілактиці ССЗ. У випробуванні доказів довгострокової ефективності β -блокаторів, де використовувалися дані пацієнтів, зареєстрованих в UK Clinical Practice Research Datalink між 2000 і 2014 роками (n=100 066), пацієнти, котрі отримували терапію β -блокаторами (n=4240), мали нижчий ризик смертності, ніж ті, хто одержував іншу антигіпертензивну терапію. Зниження ризику смертності зберігалось протягом 15 років із відтермінованим ефектом на 2-3 роки після комбінованої терапії β -блокаторами. Схожі результати отримано під час тривалого спостереження (20 років) у дослідженні UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), де ризик смертності виявився нижчим у разі застосування β -блокатора, ніж при використанні ІАПФ у пацієнтів із цукровим діабетом і АГ.

Заслугує на увагу більший ефект зниження АТ при додаванні β -блокаторів до комбінації ІАПФ/БРА. Така комбінація не рекомендована жодними чинними настановами щодо АГ, оскільки β -блокатори пригнічують секрецію реніну та знижують рівень ангіотензину II у плазмі крові, отже, вважаються менш адитивними щодо антигіпертензивної ефективності до ІАПФ/БРА. Адитивний ефект додавання β -блокаторів до ІАПФ/БРА на зниження АТ справді був меншим, ніж додавання до діуретиків або БКК, але помітним: на 2-4 мм рт. ст. більше, ніж при антигіпертензивній терапії без β -блокаторів. Слід зазначити, що комбінована терапія ІАПФ/БРА та β -блокатором рекомендована як терапія першої лінії у пацієнтів із серцевою недостатністю або інфарктом міокарда. Хоча більшість із цих хворих також мають АГ, рекомендації ґрунтуються не лише на зниженні АТ β -блокаторами, а й на їхній кардіопротекторній дії. Ефективність β -блокаторів із комбінованою терапією ІАПФ/БРА за АГ залишається невивченою та має бути додатково досліджена в РКД.

Цей метааналіз слід тлумачити в контексті його обмежень. По-перше, аналіз ґрунтувався на зведеній статистиці, а не на індивідуальних даних пацієнта, отже, був менш стандартизованим. По-друге, кількість випробувань і досліджуваних хворих

ДОВІДКА «ЗУ»

Важливою фармакокінетичною характеристикою низки β-блокаторів є наявність у них вазодилатаційної активності. Саме такі препарати відрізняються від інших β-блокаторів своєю метаболічною нейтральністю: вони не спричиняють несприятливих змін вуглеводного та ліпідного обміну, а також не зумовлюють підвищення маси тіла в разі тривалого прийому. Особливе місце серед β-блокаторів із вазодилатаційною активністю займає небіволол – представник III покоління блокаторів, високоселективних до β₁-адренорецепторів, без внутрішньої симпатоміметичної або мембраностабілізуювальної активності.

Небіволол має кардіо-, церебро-, нефро- та вазопротекторні властивості; його судинорозширювальна, антиоксидантна та антиішемічна активність становить особливий інтерес для певних груп пацієнтів, у яких хороша переносимість такого засобу також може покращити прихильність до лікування. У хворих з АГ і респіраторними обструктивними захворюваннями небіволол не спричиняє посилення бронхіальної обструкції та суттєвих змін бронхіальної проникності, водночас значно зменшуючи вираженість ендотеліальної дисфункції [1].

Небіволол, на відміну від інших β-блокаторів, покращує чутливість до інсуліну, а також зменшує вираженість оксидативного стресу з нейтральним або сприятливим впливом на метаболічні параметри в хворих на АГ і цукровий діабет [2]. Небіволол також чинить сприятливий вплив на ліпідний профіль, що надає йому перевагу в обранні для пацієнтів із метаболічним синдромом [3].

Оскільки судинорозширювальні властивості небівололу, опосередковані ендотеліальним вивільненням NO, можуть сприяти ерекції, небіволол рекомендований пацієнтам з АГ та еректильною дисфункцією [4, 5].

Отже, як антигіпертензивний препарат небіволол може використовуватися за широкого спектра коморбідної патології: у хворих на метаболічний синдром і цукровий діабет, хронічну серцеву недостатність, із захворюваннями периферичних артерій, хронічною обструктивною хворобою легень, у чоловіків з еректильною дисфункцією, у літніх хворих.

В Україні небіволол представлений під назвою **Небівал (АТ «Київський вітамінний завод»)**. Цей препарат доступний у вигляді таблеток для перорального прийому (5 мг) у блистерах № 20, 80.

Дорослим пацієнтам з АГ рекомендовано застосовувати 1 таблетку **Небівалу** (5 мг небівололу) на добу (за можливості в один і той самий час, можна приймати разом з їжею). Гіпотензивний ефект стає явним через 1-2 тиж лікування. **Небівал** можна застосовувати як для монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами. Тривалість застосування препарату залежить від показань та ефективності лікування.

була відносно невеликою для деяких аналізів підгруп, наприклад комбінації β-блокаторів і ІАПФ/БРА. Зведені оцінки аналізів підгруп потребують підтвердження в подальших РКД. Окрім того, дози досліджуваних препаратів відрізнялися в різних дослідженнях. Однак аналізи чутливості не показали надмірного впливу будь-якого окремого випробування на зведені оцінки. Тривалість включених досліджень була відносно короткою (від 4 до 36 тиж). Результати досліджень не можна екстраполювати на довгостроковий термін. Однак метопролол продемонстрував тривалий ефект зниження АТ у довгостроковому дослідженні MAPHY із середнім періодом спостереження 4,2 року.

Отже, цей метааналіз продемонстрував таке:

✓ β-блокатори (за винятком атенололу) як доповнення до декількох інших класів антигіпертензивних препаратів, як-от діуретики, БКК та ІАПФ/БРА, були ефективними для подальшого зниження АТ;

✓ комбінована терапія з β-блокаторами є такою самою ефективною, як і комбінована терапія без них.

Згідно із чинними настановами, β-адреноблокатори можна і потрібно застосовувати в комбінації з іншими класами антигіпертензивних препаратів на будь-якому етапі лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Martiniuc C., Branishte T. (2012) The use of beta blocker nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi, 116 (1): 218-221.
2. Van Bortel L.M. (2010) Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 14 (9): 749-758.
3. Toblli J.E., DiGennaro F., Giani J.F. et al. (2012) Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc. Health Risk Manag., 8: 151-160.
4. Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. et al. (2005) A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. Clin. Drug Investig., 25 (6): 409-416.
5. Brixius K., Middeke M., Lichtenthal A. et al. (2007) Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 34 (4): 327-331.

За матеріалами: Guo Q-H., Zhu Z-M., Feng Y-Q., Lin J-X., Wang J-G. Blood pressure lowering effects of β-blockers as add-on or combination therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Hypertens. 2023; 25: 227-237.

Підготувала **Олена Костюк**

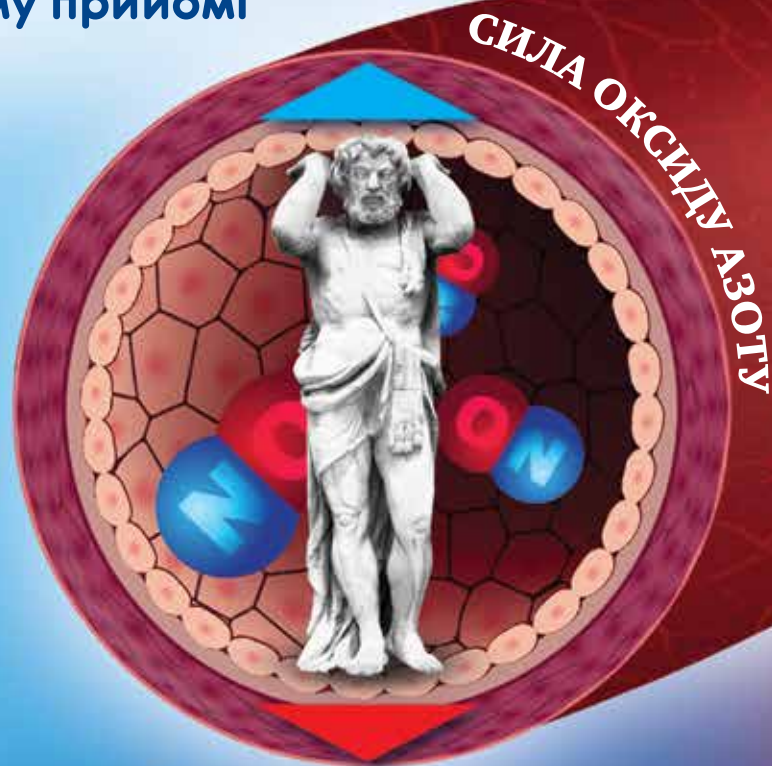


Небівал Nebivolol

ОСОБЛИВИЙ β-БЛОКАТОР

● Чинить ефект фізіологічної вазодилатації

● Не підвищує масу тіла при тривалому прийомі*



Регистраційне посвідчення МОЗ України №УА/4979/01/01 з 22.02.2021
* <https://doi.org/10.2217/eca-2021-0048>






КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб



ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину

-  Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЦ, ніж подвоєння дози розувастатину*
-  У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЦ у порівнянні з розувастатином*
-  Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530. ** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. АНА, 2014.

ХС ЛПНЦ — холестерин ліпопротеїни низької щільності.

РОЗУЛІП® ПЛЮС. 1 капсула містить дві таблетки: 1 таблетку розувастатину 10 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг; або 1 таблетку розувастатину 20 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг. **Показання.** Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином; заміна терапії для пацієнтів з достатнім контролем захворювання при сумісному застосуванні розувастатину та езетимібу в тих самих дозах, що і фіксована комбінація Розуліп® Плюс. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; тяжке порушення функції нирок; міопатія; одночасне застосування циклоспорину; дитячий вік; вагітність, період годування груддю та ін. **Побічні реакції.** Головний біль, астенія, запор, нудота, висипання, свербіж, міалгія та ін. *** Р.П. № UA/16808/01/01, № UA/16807/01/01. *** Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.





Комбінована терапія статинами в літніх пацієнтів із дисліпідемією

Літній вік і дисліпідемія – безумовні фактори високого ризику серцево-судинної захворюваності та смертності. Отже, проблема використання ліпідознижувальної терапії у людей старшої вікової групи, а також питання її безпеки є дуже актуальними.



М.С. Черська

В серпні відбулася Всеукраїнська науково-практична онлайн-конференція «Нове про головне: кардіологічні алгоритми в коморбідних хворих». Завідувачка консультативно-діагностичного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), старший науковий співробітник, доктор медичних наук **Марія Сергіївна Черська** виступила з доповіддю «Ліпідознижувальна терапія в людей старшої вікової групи: чи існують обмеження?».

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – основна причина смертності в усьому світі. Особливо уразливим до ССЗ є населення літнього віку, при цьому показники захворюваності та смертності майже втричі вищі серед людей віком >74 роки, ніж серед молодших осіб. За прогнозами зростання населення, очікується, що люди віком >74 роки становитимуть >10% населення розвинутих країн у 2050 році. Отже, профілактика ССЗ у цієї популяції буде основною проблемою світової політики охорони здоров'я протягом наступних десятиліть.

Дані низки рандомізованих клінічних досліджень і метааналізів підтверджують доцільність призначення статинів для вторинної профілактики ССЗ в осіб віком ≥75 років.

Цікавими є результати скандинавського рандомізованого випробування зниження холестерину (ХС) в 4444 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) (4S). Це дослідження було розроблено для оцінки впливу зниження ХС за допомогою симвастатину на смертність і захворюваність у пацієнтів з ІХС, котрі перенесли інфаркт міокарда (ІМ). Середній період спостереження – 5,4 року. Результати спостереження: рівень загального ХС –25%, ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) –35% і ліпопротеїнів високої щільності +8% (з незначними побічними ефектами). Інші переваги лікування – зниження на 37% ризику проведення процедур ревазуляризації міокарда, що є дуже важливим для пацієнтів. Це дослідження показало, що тривале лікування симвастатином є безпечним, а також покращує виживання пацієнтів з ІХС [1].

В іншому рандомізованому випробуванні (CARE) оцінювався вплив правастатину на серцево-судинні події у літніх пацієнтів з ІМ та рівнем ХС у середньому діапазоні. В дослідженні взяли участь 4159 пацієнтів із 80 центрів у Канаді та США. Хворі відповідали критеріям, якщо вони мали гострий ІМ за 3-20 міс до рандомізації, вік від 21 до 75 років, фракцію викиду лівого шлуночка ≥25% і не мали симптоматичної застійної серцевої недостатності. Пацієнти були рандомізовані для прийому правастатину 40 мг/добу чи плацебо; спостерігалися в середньому протягом 5 років. Первинна кінцева точка – поєднання смертності від ІХС або нефатального ІМ. Результати дослідження: пацієнти, які отримували правастатин, мали значно нижчі показники первинної кінцевої точки порівняно із хворими, котрі приймали плацебо (відносний ризик (ВР) 24%; 95% довірчий інтервал (ДІ) 9-36%). Ця різниця була зумовлена значним зниженням нефатальних ІМ (ВР 23%; 95% ДІ 4-39%), оскільки не спостерігалось істотної різниці в смерті від ІХС. Окрім того, ризик ревазуляризації (тобто аортокоронарного шунтування, черезшкірного коронарного втручання) був значно нижчим у пацієнтів, які приймали правастатин (ВР 27%; 95% ДІ 15-37%). Жінки зазнали значно більшого зниження ризику коронарних подій порівняно із чоловіками (р=0,05 для взаємодії між статтю та результатами) [2].

В пацієнтів з ІХС і широким діапазоном рівнів ХС ліпідознижувальна терапія зменшує ризик коронарних подій, але вплив на смертність від ІХС та загальну смертність до певного часу залишався невизначеним. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні LIPID порівнювали ефекти правастатину (40 мг/добу) з ефектами плацебо протягом середнього періоду спостереження 6,1 року в 9014 пацієнтів віком від 31 до 75 років. Пацієнти мали

в анамнезі ІМ чи госпіталізацію щодо нестабільної стенокардії, а також початкові рівні загального ХС у плазмі від 4,0 до 7,0 ммоль/л. Обидві групи отримали поради щодо дотримання дієти для зниження рівня ХС. Основним результатом дослідження була смертність від ІХС. Результати випробування: смерть від ІХС сталася у 8,3% пацієнтів у групі плацебо та в 6,4% у групі правастатину, відносно зниження ризику на 24%. Загальна смертність складала 14,1% у групі плацебо та 11,0% у групі правастатину (відносно зниження ризику 22%). Частота всіх серцево-судинних наслідків виявилася стабільно нижчою серед хворих, які отримували правастатин; ці наслідки включали ІМ (зменшення ризику 29%; р<0,001), смерть від ІХС або нефатального ІМ (24% зниження ризику; р<0,001), інсульт (зниження ризику на 19%; р=0,048) і коронарну ревазуляризацію (зниження ризику на 20%; р<0,001). Не спостерігалось клінічно значущих побічних ефектів лікування правастатином. Висновки: терапія правастатином знизила смертність від ІХС і загальну смертність порівняно з показниками в групі плацебо, а також частоту всіх попередньо визначених серцево-судинних подій у хворих з ІМ або нестабільною стенокардією в анамнезі, котрі мали широкий діапазон початкового рівня ХС [3].

Дані метааналізу, проведеного у 2013 році, підтверджують використання статинів для первинної профілактики ССЗ в осіб віком ≥65 років [4]. Водночас ефективність статинів для первинної профілактики в людей віком ≥75 років спричиняє широкий суперечки.

Було проведено єдине клінічне випробування, спеціально розроблене для людей літнього віку (проспективне дослідження правастатину в людей літнього віку групи ризику PROSPER), яке включало пацієнтів віком 70-82 роки (в середньому 75 років), з високою часткою учасників вторинної профілактики ССЗ. Правастатин призначили (40 мг/день) 5804 чоловікам (n=2804) та жінкам (n=3000) віком 70-82 роки з анамнезом або факторами ризику судинних захворювань (n=2891) чи плацебо (n=2913). Період спостереження становив у середньому 3,2 року. Результати: правастатин знизив концентрацію ХС ЛПНЩ на 34% і зменшив частоту первинної кінцевої точки до 408 подій порівняно із 473 подіями групи плацебо (ВР 0,85, 95% ДІ 0,74-0,97; р=0,014). Смертність від ІХС і ризик нефатального ІМ також знизилися (0,81; 0,69-0,94; р=0,006) [5].

Два метааналізи також розглядали ефект статинів у первинній профілактиці ССЗ. Savarese та співавт. залучали учасників віком >65 років (середній вік становив 73 роки) й виявили, що статини були пов'язані зі статистично значущим зниженням захворюваності на ІМ, а також інсульт, але не із загальною смертністю. Teng і співавт. також включали пацієнтів віком >65 років (середній вік – 72,7 року), але виявили, що статини значно ефективні лише для зниження частоти ІМ, але не інсульту чи загальної смертності.

Під час проведення дослідження HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) оцінювали користь статинів в осіб віком ≥65 років (середній вік складав 70,8 року); виявлено захисний ефект на частоту складних результатів, включаючи смерть від серцево-судинних причин і нефатальний ІМ або інсульт.

Було проведено ретроспективне когортне дослідження використання статинів для первинної профілактики серцево-судинних подій і смертності в літніх та дуже літніх

дорослих із діабетом 2 типу чи без нього; ≈47 тис. пацієнтів розподілили на 4 групи (75-84 роки без діабету 2 типу, 75-84 роки з діабетом 2 типу, ≥85 років без діабету 2 типу та ≥58 років із діабетом 2 типу). Результати дослідження: в учасників віком >74 роки без діабету 2 типу лікування статинами не пов'язувалося зі зниженням атеросклеротичних ССЗ або смертності від усіх причин, навіть якщо частота атеросклеротичних ССЗ була статистично значно вищою за порогові значення ризику, запропоновані для використання статинів. За наявності діабету застосування статинів було статистично значимо пов'язано зі зниженням частоти атеросклеротичних ССЗ і смертності від усіх причин.

На підставі результатів вищезазначених досліджень можна дійти висновку, що призначати терапію статинами пацієнтам старшого віку (>75 років), у яких спостерігається зниження рівня ХС ЛПНЩ, є доцільним. Ліпідознижувальна терапія значно зменшує ризик ІМ та інсульту. Отже, статини – препарати першої лінії для зниження ХС ЛПНЩ у пацієнтів віком ≥75 років для профілактики кардіоваскулярного ризику.

Дані щодо застосування езетимібу для зниження ХС ЛПНЩ у літніх людей обмежені. Однак езетиміб має потенційну користь. У дослідженні оцінювали монотерапію езетимібом у пацієнтів віком ≥75 років; >3700 хворих розподілили на групу лікування езетимібом, а також на групу осіб, до котрих застосовувалося звичайне лікування. При середньому періоді спостереження 4,1 року пацієнти, які отримували езетиміб, мали нижчий ризик комбінованого результату раптової серцевої смерті, ІМ, коронарної ревазуляризації або інсульту (коефіцієнт ризику 0,66; 95% ДІ 0,50-0,86) (Ouchi Y. et al., 2019). Водночас терапія комбінацією розувастатин + езетиміб спричиняє вираженішу стабілізацію і регрес атеросклеротичної бляшки (порівняно з монотерапією). Отже, використання комбінованої терапії є виправданим.

Ефективний препарат із фіксованою комбінацією – Розуліп® Плюс. До його складу входять розувастатин (10 мг) і езетиміб (10 мг). Така комбінація в 4 рази ефективніша для зниження ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину, а також є утричі ефективнішою з метою зниження тригліцеридів. Рівень пацієнтів, що досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ при лікуванні препаратом Розуліп® Плюс, складає 50% на 4-й тиж терапії та 81% – на 12-й тиж. Терапія комбінацією розувастатин + езетиміб зумовлює вираженішу стабілізацію та регрес атеросклеротичної бляшки (порівняно з монотерапією).

Література

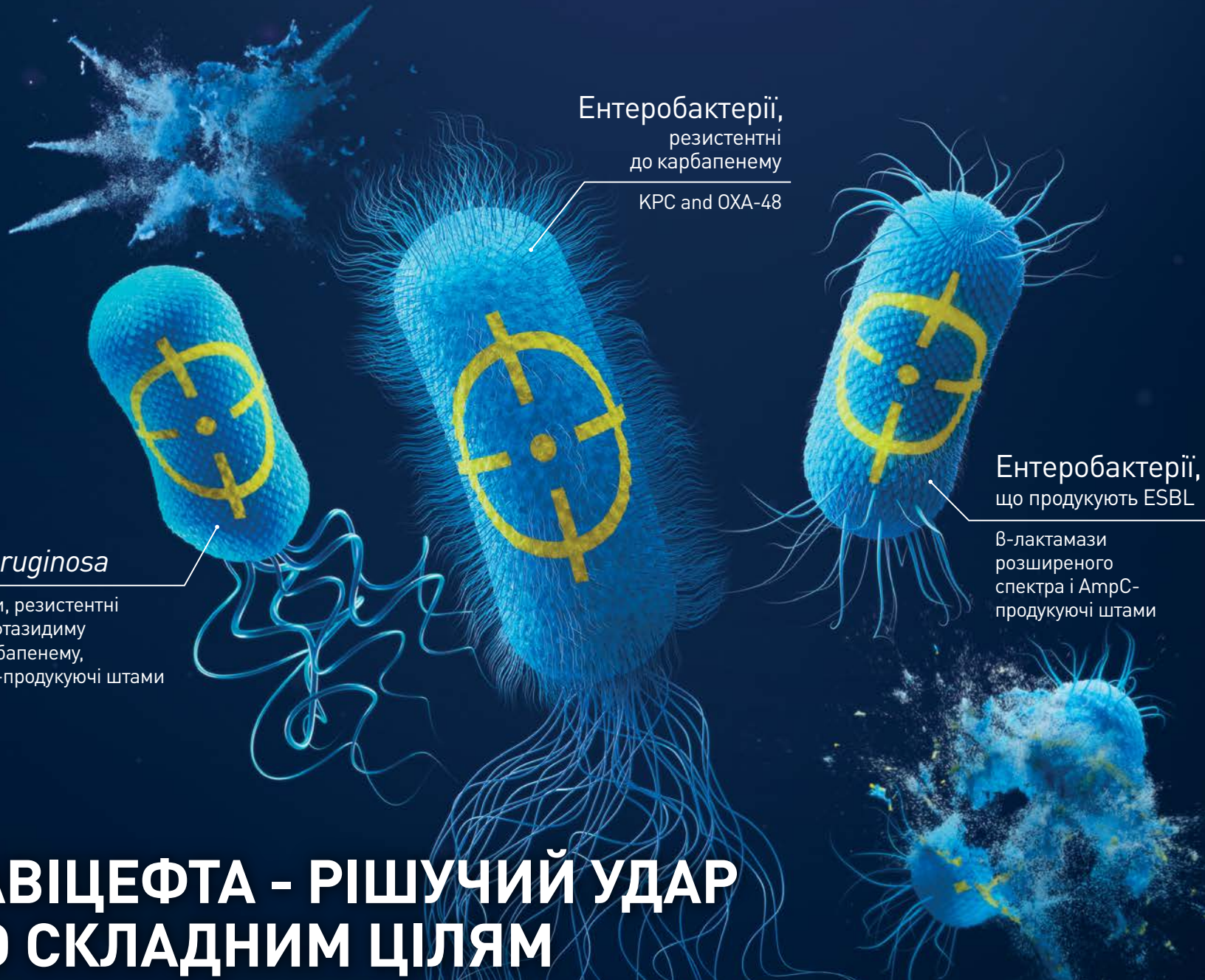
1. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96: 4211-8.
2. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681-9.
3. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 931-40.
4. Benefits of statins in elderly subjects with established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2090-9.
5. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. J. Shepherd, G.J. Blauw, M.B. Murphy, PROSPER Study Group Available online 8 April 2003. doi: 10.1016/S1062-1458(03)00040-0.

Підготував **Олександр Соловій**

ЗАВІЦЕФТА (цефтазидим-авібактам): Для лікування пацієнтів з високим ризиком грамнегативних інфекцій з множинною лікарською резистентністю (МЛР)

З підозрюваною або документально підтвердженою інфекцією, спричиненою
CRE (KPC, OXA-48), *P. aeruginosa* і збудниками, що продукують ESBL та AmpC¹⁻⁴

ЗАВІЦЕФТА
цефтазидим / авібактам



P. aeruginosa

Штами, резистентні до цефтазидиму та карбапенему, AmpC-продукуючі штами

Ентеробактерії, резистентні до карбапенему
KPC and OXA-48

Ентеробактерії, що продукують ESBL

В-лактамази розширеного спектра і AmpC-продукуючі штами

ЗАВІЦЕФТА – РІШУЧИЙ УДАР ПО СКЛАДНИМ ЦІЛЯМ

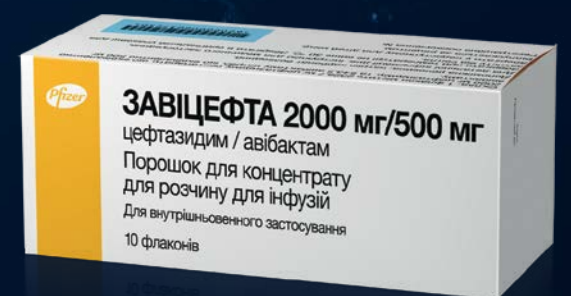
Цільова ефективність проти широкого діапазону
грамнегативних збудників з МЛР⁵

ЗАВІЦЕФТА проявляє *in vitro* активність відносно збудників, що продукують ферменти AmpC, ESBL, KPC та OXA-48.¹

Діапазон активності препарату ЗАВІЦЕФТА *in vitro* відносно В-лактамаз не обов'язково передбачає клінічний успіх.

Препарат ЗАВІЦЕФТА не проявляє активності *in vitro* відносно збудників, що продукують метало-В-лактамази класу В, і не здатний інгібувати багато ферментів класу D.¹

CRE – карбапенем-резистентні ентеробактерії; KPC – *Klebsiella pneumoniae*, що виробляють карбапенемазу; OXA 48 – оксациліназа 48.



Література: 1. Інструкція з медичного застосування препарату Завіцефта; 2. J.L. Liscio, M. V. Mahoney, E. B. Hirsch. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:266-71; 3. Nicolau DP, Siew L, Armstrong J et al. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2862-9; 4. J. E. Mazuski, J.M. Tessier, A. K. May et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *SURGICAL INFECTIONS*. Volume 18, Number 1, 2017; 5. Zhang W, Guo Y, Zhang Y et al. In vitro and in vivo bactericidal activity of ceftazidime-avibactam against Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:142.

ЗАВІЦЕФТА (цефтазидим/авібактам) порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 2000 мг цефтазидиму та по 500 мг авібактаму у флаконах; по 10 флаконів з порошком у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання до застосування. Завіцефту застосовують для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців: ускладнені внутрішньочеревні інфекції; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит; госпітальна пневмонія, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію. Лікування дорослих пацієнтів з бактеріємією, яка виникає у зв'язку з або імовірно пов'язана з будь-якою з перерахованих вище інфекцій. Завіцефту також застосовують для лікування інфекцій, спричинених аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих і дітей віком від 3 місяців, які мають обмеження щодо варіантів лікування. Слід брати до уваги офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів. **Спосіб застосування та дози.** Доза для дорослих пацієнтів із кліренсом креатиніну (CrCL) > 50 мл/хв: Ускладнена внутрішньочеревна інфекція 2 г/0,5 г кожні 8 годин – 5-14 днів; Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит 2 г/0,5 г кожні 8 годин – 5-10 днів; Госпітальна пневмонія, в тому числі пневмонія, асоційована з ШВЛ 2 г/0,5 г кожні 8 годин – 7-14 днів; Бактеріємія, яка виникла внаслідок будь-якої з перерахованих вище інфекцій, або є підозри, що вона пов'язана з такими інфекціями 2 г/0,5 г кожні 8 годин – Тривалість лікування залежить від місця виникнення інфекції; Інфекції, викликані грамнегативними аеробними мікроорганізмами, у пацієнтів з обмеженим вибором антибактеріальної терапії 2 г/0,5 г кожні 8 годин – Залежно від тяжкості інфекції, патогену(-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання. **Рекомендований режим дозування препарату для дітей із розрахунковим CrCL > 50 мл/хв/1,73 м²** Ускладнені внутрішньочеревні інфекції або Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит або Госпітальна пневмонія/ШВЛ-асоційована пневмонія, або Інфекції, спричинені грамнегативними аеробними мікроорганізмами, у пацієнтів з обмеженими варіантами лікування – від 6 місяців до < 18 років – 50 мг/кг/12,5 мг/кг максимально до 2 г/0,5 г кожні 8 годин; Від 3 до < 6 місяців – 40 мг/кг/10 мг/кг кожні 8 годин – Ускладнені внутрішньо-черевні інфекції: 5-14 днів; Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів: 5-14 днів; Госпітальна пневмонія/ШВЛ – асоційована пневмонія: 7-14 днів Обмеження щодо варіантів лікування: залежно від тяжкості інфекції, патогену(-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання (більш детально – див інструкцію). **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гіперчутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи цефалоспоринів. Тяжкі прояви гіперчутливості (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу

бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів, монобактамів або карбапенемів). **Побічні реакції.** Кандидоз, позитивний результат прямого тесту Кумбса, еозинофілія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, діарея, біль у животі, нудота, блювання, підвищені рівні аланінамінотрансферази, підвищені рівні аспартатамінотрансферази, підвищені рівні лужної фосфатази, підвищений рівень гамма-глутамілтрансферази, підвищені рівні лактатдегідрогенази в крові, макулопальпозні висипання, кропив'янка, свербіж, тромбоз у місці введення, флебіт у місці введення, гарячка (більш детально – див інструкцію). **Особливості застосування.** Реакції гіперчутливості. Можливий розвиток тяжких, іноді летальних реакцій гіперчутливості. У разі розвитку алергічної реакції необхідно негайно припинити лікування препаратом Завіцефта і вжити відповідних невідкладних заходів. До початку лікування препаратом Завіцефта слід встановити, чи має пацієнт в анамнезі реакції гіперчутливості до цефтазидиму, інших цефалоспоринів та інших бета-лактамних антибіотиків. Цефтазидим та авібактам виводяться нирками, тому дозу препарату слід знизити відповідно до ступеня тяжкості порушення функції нирок. Застосування цефтазидиму/авібактаму під час вагітності можливе тільки за умови, що потенційна користь від застосування перевищує можливий ризик. (більш детально – див інструкцію).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. *In vitro* авібактам є субстратом транспортерів OAT1 та OAT3, які можуть сприяти активному його захопленню з кровотоку і, таким чином, його екскреції. Пробенцид (потужний інгібітор OAT) пригнічує це поглинання на 56-70% *in vitro*, отже, при комбінованому застосуванні з авібактамом може впливати на виведення останнього. Клінічні дослідження взаємодії авібактаму та пробенциду не проводилися, тому не рекомендується застосовувати авібактам у комбінації з пробенцидом. **Фармакологічні властивості.** Цефтазидим інгібує синтез пептидоглікану клітинної стінки бактерій в результаті взаємодії з пеніцилінів'язувальними білками (ПЗБ), що призводить до лізису та загибелі клітин бактерій. Авібактам – інгібітор бета-лактамаз не бета-лактамної структури. Авібактам утворює ковалентний зв'язок з ферментом, який не піддається гідролізу. Він інгібує бета-лактамази класів А і С та деякі бета-лактамази класу D за класифікацією Ambler, в тому числі бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС), KPC та OXA-48 карбапенемази, а також ферменти AmpC. Авібактам не інгібує бета-лактамази класу В (метало-бета-лактамази) і не здатний інгібувати багато бета-лактамаз класу D. **Умови відпуску:** за рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/17440/01/01, затверджено Наказом МОЗ України №1194 від 29.05.2019 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України №2131 від 25.11.2022р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

PP-ZVA-UKR-0079

Проблема антибіотикорезистентності: актуальність і шляхи вирішення

22–23 червня відбувся семінар «Академія хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії від А до Я». Щоб охопити якомога ширший спектр нагальних питань сьогодення в зазначеній сфері, тему заходу було сформульовано комплексно: «Сучасний погляд на проблему шлунково-кишкових кровотеч. Лікування критичного пацієнта: від знеболення до замісної ниркової терапії». Особливу увагу було приділено проблемі антимікробної резистентності (АМР), актуальність якої з огляду на поточну воєнну ситуацію в нашій країні набула ще більшої ваги, адже без ефективних антибіотиків навіть незначні операції можуть перетворитися на процедури з високим ризиком, а перебіг хвороби може бути драматичним. Тому інфекції, спричинені резистентними штамми мікроорганізмів, потребують ґрунтовного підходу до діагностики та лікування.



Лікар-бактеріолог сектора бактеріологічних досліджень Референс-лабораторії діагностики туберкульозу, бактеріальних, паразитарних та особливо небезпечних патогенів ДУ «Центр громадського здоров'я» МОЗ України (м. Київ), кандидат медичних наук Валентина Володимирівна Яновська зосередилася на важливості взаємодії мікробіолога та клініциста в процесі

лікування пацієнта антибіотиками. На її думку, мінімальна кількість точок взаємодії клініциста та бактеріолога на різних етапах для прийняття зважених рішень щодо пацієнта є такою:

- преаналітика – підготовка пацієнта до дослідження, правила відбору зразків біологічного матеріалу, заповнення направлення на дослідження;
- аналітичний етап – видача проміжних результатів, антибіотикограма, видача результату;
- постаналітичний етап – клінічні зміни, додаткові дослідження.

На етапі преаналітики надзвичайно важливою є узгоджена підготовка пацієнта до дослідження, яка повинна враховувати низку нюансів:

- припинити прийом антибіотиків за 3-7 днів до дослідження (якщо пацієнт лікується в амбулаторних умовах і така можливість є);
- якщо припинити антибіотикотерапію неможливо, то обрати та запланувати час відбору зразка перед наступним введенням протимікробного засобу;
- якщо пацієнт має катетери, дренажі тощо, замінити їх на нові;
- за наявності в пацієнта вакуумної пов'язки відбір зразків запланувати на час її зміни.

Правила відбору зразків також мають узгоджуватися між бактеріологами та клініцистами і бути задокументовані в робочих інструкціях для кожного відділення (із залученням керівництва лікарні за необхідності). Фахівці спільно повинні розробити:

- правила відбору зразків з урахуванням особливостей відділення та патології пацієнтів;
- алгоритм передачі зразків у лабораторію (в робочий і неробочий час лабораторії) та визначити у відділенні відповідальну за пакування, зберігання та транспортування зразка, заповнення направлення тощо;
- алгоритм забезпечення відділення витратними матеріалами для відбору зразків і бланками направлень.

Лікаря-бактеріологу згідно із затвердженими робочими інструкціями регулярно слід проводити у відділенні навчання, особливо нових співробітників і молодих фахівців.

Направлення у відділенні заповнює відповідальна особа. Це може бути лікар або медична сестра. Бактеріолог зі свого боку повинен пояснити, чому потрібно заповнювати всі графи направлення. Важливою є співпраця щодо наповнення направлення, адже для отримання деяких аналітичних даних лікаря-бактеріологу необхідні певні вхідні дані, що мають відображатися в направленні. Для цього можуть бути внесені додаткові графи.

Направлення також є елементом контролю знань лікарів відділення щодо правил відбору, пакування, транспортування зразків і власне заповнення бланка направлення. Для такого контролю в лабораторії ведуться спеціальні журнали, аналіз записів у них проводиться регулярно. На основі аналізу записів за певний період лабораторією може бути ініційоване повторне навчання співробітників відділення.

Отже, вміст направлення:

- формується на етапі розробки всіма членами мультидисциплінарної команди (бактеріологами, клініцистами, фахівцем з інфекційного контролю, лікарняним епідеміологом, клінічним фармакологом, завідувачами підрозділів тощо);
- заповнюється максимально; відповідальною за це є призначена особа у відділенні;
- контролюється працівником лабораторії, який приймає зразок.

На етапі дослідження перший контакт між бактеріологом і клініцистом може мати місце того дня, коли зразок надійшов до лабораторії (наприклад, за потреби первинної мікроскопії зразка). Загалом у процесі проведення дослідження за домовленістю бактеріолога та лікаря можлива видача декількох проміжних результатів:

- результат прямої мікроскопії зразка – наявність грам-позитивної/грамнегативної флори, паличок, коків. Отримавши цю інформацію, лікар може приймати перші клінічні рішення;
- результат росту через 24 год – є / немає. Якщо є, то можна визначити родину (ентеробактерії, стафілококи, стрептококи, ентерококи, неферментуючі мікроорганізми тощо).

З приводу антибіотикограми фахівці можуть розпочати співпрацю ще до проведення дослідження, щоб визначити перелік антибактеріальних препаратів, які бактеріолог використовуватиме під час дослідження. Бактеріологу слід поінформувати лікаря про природну резистентність мікроорганізмів, коли клінічного ефекту від антибіотика не буде навіть за наявності *in vitro* зони затримки росту. Клініцисту, своєю чергою, важливо повідомити лабораторію, які протимікробні лікарські засоби використовують у відділенні, щоб включити їх до антибіотикограми в обов'язковому порядку. У такий спосіб з'являється можливість зекономити на дослідженні й зберегти кошти та здоров'я пацієнта.

Загалом перелік антибіотиків для дослідження складається спільно бактеріологом, клініцистом і фармакологом. Ролі кожного фахівця в цьому випадку чітко визначені:

- бактеріолог інформує клініциста про можливі антибактеріальні препарати для застосування щодо конкретних видів мікроорганізмів з урахуванням природної резистентності та наявності критеріїв інтерпретації;
- клініцист надає інформацію про рекомендовані антибіотики щодо протоколів лікування та про наявні у відділенні;
- фармацевт подає дані про можливість отримання антибіотика за потреби (наявності на складі або закупівлі).

На аналітичному етапі бактеріолог і клініцист спільно:

- створюють зручний бланк результату дослідження на основі затверджених форм;
- домовляються про додаткову інформацію в бланку результату за потреби;
- розробляють алгоритм отримання клініцистом результату дослідження (за участі завідувачів підрозділів), це необхідно для того, щоб результати швидко та гарантовано потрапляли у відділення.

Поряд із цим бактеріолог може прокоментувати незвичайні результати клініциста, звернути увагу на особливості динаміки в конкретного пацієнта.

Важливою також є взаємодія фахівців на постаналітичному етапі, коли результати отримані й терапія призначена. За необхідності (та бажання) клініцист інформує бактеріологів про результати лікування пацієнта. У разі відсутності клінічного ефекту лікар може звернутися до лабораторії й узгодити з бактеріологом додаткові дослідження (наприклад, визначення чутливості до певної комбінації антибіотиків).

Важливим результатом ефективної комунікації клініциста та бактеріолога стане покращення стану хворого та прискорення його одужання. Це також сприятиме підвищенню авторитету фахівців.



Підходи до вирішення проблеми нозокоміальних інфекцій в українських стаціонарах під час війни висвітлює заступник головного лікаря з медичної частини клінічної лікарні (КЛ) «Феофанія» Державного управління справами (ДУС) (м. Київ), кандидат медичних наук Андрій Миколайович Строкань. Він нагадав, що у 2021 році ВООЗ вперше в своїй історії видала формуляр

стосовно глобальної проблеми АМР. Зважаючи на дані цього документа, людство має реальні шанси повернутися в доантибіотичну еру. У формулярі зазначено, що загалом близько 25% пацієнтів лікуються в стаціонарі, половину з них госпіталізують у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), і у чверті з цих 50% має місце летальний результат. Особливо актуальною наведена статистика є для країн із низьким рівнем доходу.

Війна внесла надзвичайні корективи в ситуацію, адже відомо, що величезна кількість поранених помирає саме через інфекції. Сучасні американські клінічні настанови стверджують, що поранених пацієнтів можна автоматично вважати інфікованими. І додаткова проблема полягає в тому, що ці пацієнти переміщуються між різними шпиталями і таким чином поширюють інфекції.

3-поміж 12 найнебезпечніших бактерій особливу увагу привертає тріада: карбапенемрезистентні штами *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacteriaceae*. Вони віднесені ВООЗ до критичних мікроорганізмів, які можуть впливати на систему охорони здоров'я в усьому світі. А.М. Строкань зауважив, що саме ця флора наразі домінує в клініці, де він працює.

Зважаючи на вплив антибіотикорезистентності на систему охорони здоров'я у Європі, маємо дуже сумну статистику: резистентність до антибіотиків щороку є причиною понад 670 тис. випадків інфекцій і більш ніж 33 тис. смертей. При цьому 40% всіх інфекцій зумовлені бактеріями, резистентними до антибіотиків так званої останньої терапії (карбапенемами, колістин).

Критичним є вплив грамнегативних бактерій на результат лікування:

- понад 50% летальних наслідків мають місце в пацієнтів з інфекціями, спричиненими карбапенемаза-продукувальною *Klebsiella pneumoniae*;
- летальність 50% протягом 30 днів спостерігається в пацієнтів з інфекціями, зумовленими *Enterobacteriaceae*, які продукують OXA-48;
- летальність понад 40% реєструється в пацієнтів з інфекціями, зумовленими карбапенемаза-продукувальними *Enterobacteriaceae*;
- летальність 43,4% протягом 30 днів фіксується в пацієнтів, які отримують неадекватну антибактеріальну терапію із затримкою проти інфекції, спричиненої *P. aeruginosa*;
- летальність понад 55% спостерігається в пацієнтів з ESBL-продукувальною *K. pneumoniae*.

Рання адекватна антибактеріальна терапія має вирішальне значення для пацієнтів із серйозними грамнегативними інфекціями. Несвоєчасне та неналежне призначення антибіотиків може призвести до летальних наслідків.

В Україні, за результатами дослідження CAESAR (2019), резистентність *K. pneumoniae* до карбапенемів становила 61%, *P. aeruginosa* – 56%, *A. baumannii* – 73%.

У 2021 році принципово нічого не змінилося: за даними ВООЗ щодо Європейського регіону, частка інвазивних ізолятів *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, стійких до карбапенемів, фторхінолонів та аміноглікозидів, в Україні перевищує 50%.

У сучасних воєнних реаліях в Україні спостерігаються такі тренди (згідно з даними досліджень, виконаних у КЛ «Феофанія» ДУС):

- що гірша ситуація, то швидше з неферментуючих бактерій *A. baumannii* витісняє синьогнійну паличку. У 2022 році частка *A. baumannii* дорівнювала 53%, *P. aeruginosa* – 44%;

Продовження на стор. 38.

Проблема антибіотикорезистентності: актуальність і шляхи вирішення

Продовження. Початок на стор. 37.

- у бактеріальному пейзажі в стаціонарі 34% припадає на ентеробактерії, в структурі яких домінує *K. pneumoniae* (72% усіх *Enterobacteriaceae*);

- у посівах з ран за 2022 рік *K. pneumoniae* є домінуючою бактерією, за нею йдуть *Acinetobacter* і *Pseudomonas*;

- патогенну флору висівали у 28,8% пацієнтів, у більшості – *K. pneumoniae*;

- центральні катетери, з якими пацієнтів (висівання 39,6%) доставляють із польових шпиталів, також переважно інфіковані *K. pneumoniae*;

- чутливість *P. aeruginosa* залишається високою до поліміксинів (колістин), амікацину, тобраміцину;

- схожа ситуація з *A. baumannii* та *K. pneumoniae* – найвищою є чутливість до колістину.

Значною проблемою наразі є те, що антибіотики групи поліміксинів у стаціонарі стають основними для лікування пацієнтів.

Усе вищезазначене призводить до значної летальності у БАІТ, адже інфекції, зумовлені карбапенемрезистентними *A. baumannii* (CRAB), *P. aeruginosa* (CRPA) та *Enterobacteriaceae* (CRE) характеризуються:

- високою летальністю;
- здатністю призводити до спалахів внутрішньолікарняних інфекцій;

- потенціалом до поширення генів резистентності.

Інфекційні захворювання, зумовлені CRAB, CRPA та CRE (заввичай тяжкі):

- пневмонії (поза-, внутрішньолікарняні; вентилятор-асоційовані);
- інфекції сечовивідної системи;
- інтраабдомінальні інфекції;
- інфекції крові.

Відділи інфекційного контролю зобов'язані формувати та проводити епідгляд за інфекціями, спричиненими CRAB, CRPA та CRE. Заклад охорони здоров'я (ЗОЗ) має впровадити епідгляд за наявністю колонізації CRE.

Важливими ланками в подоланні цього виклику також є вчасне забезпечення і контроль наявності в стаціонарах потрібних антибіотиків. Так, у Наказі МОЗ України від 18.05.2022 № 823 чітко прописано застосування для важкої групи пацієнтів цефтазидиму/авібактаму, а для пацієнтів з інтраабдомінальними інфекціями, зумовленими CRE, – тайгецикліну або еравадикліну. Військові мають забезпечуватися всім безкоштовно, а зазначені препарати достатньо дорогі, тож це варто враховувати, бо таких пацієнтів ставатиме дедалі більше.

Значення відділів інфекційного контролю також підкреслюється доказами ефективності впровадження скринінгу на рівні ЗОЗ. Найкраще в цій проблематиці розуміється хірургічна служба, тому варто перепрофілювати та зацікавити в цьому, наприклад, анестезіологів.

Епідгляд має застосовуватися до таких груп пацієнтів:

- з історією попередньої колонізації CRE;
- тих, хто контактує з пацієнтами, які є носіями CRE та/або мають інфекцію, спричинену CRE;
- з історією недавньої госпіталізації в заклади з високим поширенням CRE.

Також ЗОЗ має забезпечити ізоляцію пацієнтів з інфекціями, зумовленими CRAB, CRPA, CRE, або носіїв CRAB, CRPA, CRE шляхом:

- розміщення в окремій палаті (бажано з окремим туалетом);

- когортного розміщення пацієнтів з однаковими патогенами.

На жаль, у нинішніх реаліях в Україні це практично неможливо реалізувати, оскільки пацієнтів дуже багато і місця в стаціонарах зайняті.

Те, що дійсно можна зробити, – це дотримуватися правил гігієни рук і використовувати контактні засоби профілактики (КЗП) інфікування. У ЗОЗ слід впроваджувати практики гігієни рук відповідно до рекомендацій ВООЗ та використання КЗП при наданні допомоги пацієнтам з інфекцією CRAB, CRPA, CRE.

До КЗП варто віднести:

- використання ізоляційного халата та медичних рукавичок;

- обмеження переміщення пацієнтів;

- виділення одноразового або окремого багаторазового медичного обладнання (фонендоскоп, тонометр, термометр тощо);

- пріоритетне прибирання в місцях розміщення пацієнтів

Додатково можна впровадити заходи з посиленого прибирання, як-от: збільшення частоти, зміна дезінфікуючого агента, посилення моніторингу.

Надзвичайно важливо використовувати мультимодальний підхід при контролі та попередженні передачі CRAB, CRPA та CRE, який включає:

- гігієну рук;
- епідгляд;
- використання КЗП;
- ізоляцію;
- прибирання;
- специфічні заходи залежно від патогена.

Відповідальним за впровадження моніторингу та зворотного зв'язку є відділ інфекційного контролю.

Для попередження поширення АМР у ЗОЗ слід:

- виявляти та мікробіологічно підтверджувати інфекції, застосовувати скринінг на носіїв окремих патогенів;

- ізолювати пацієнтів у разі виявлення резистентних мікроорганізмів;

- застосовувати КПЗ;

- дотримуватися правил гігієни рук;

- належно прибирати зону пацієнта;

- виконувати всі вищезазначені заходи в комплексі;

- перевіряти виконання заходів і звітувати про це належним чином;

- розслідувати спалахи інфекцій, спричинених резистентними мікроорганізмами.

Доповідач звернув особливу увагу на синергічну дію антибіотиків, яку враховують при лікуванні в стаціонарі КЛ «Феофанія» ДУС протягом останніх півтора року. Синергічна дія (потенціювання) проявляється, якщо препарати здатні одночасно уражати важливі реакції метаболізму клітини або якщо один з антибіотиків своєю дією сприяє підвищенню проникності в клітину іншого. Тоді при спільному застосуванні відбувається посилення антимікробного впливу, причому цей ефект одночасного використання більший, ніж сума дії засобів. Неабиякого значення зазначений феномен набуває у край тяжкої категорії пацієнтів.

Розповсюдження нозокоміальних інфекцій особливо актуальне у воєнний час, оскільки цьому сприяють:

- багатоетапна логістика пацієнта: польовий шпиталь → реанімобіль → лікарня 1 → лікарня 2;

- високий рівень інфекційного навантаження;

- коротка дія дезінфекційних засобів на поверхнях;

- відсутність якісного своєчасного мікробіологічного скринінгу;

- брак персоналу, велика завантаженість;

- неадекватне призначення антибіотикотерапії: «всліпу» – без бакпосів з ран на чутливість, з наявного в лікарні (а не необхідного), необґрунтоване використання комбінацій.

На завершення доповіді А.М. Строкань поділився схемами терапії, що успішно використовуються в стаціонарі КЛ «Феофанія» ДУС для зменшення формування та проявів резистентності бактерій (рис. 1).

Підбиваючи підсумки, доповідач підкреслив, що:

- інфікування пацієнтів полірезистентними мікроорганізмами на етапах евакуації є величезною проблемою;

- найчастішими патогенами є *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*;

- лікування пацієнтів нині вимагає комплексного підходу до боротьби з інфекцією.



Виступ члена-кореспондента НАМН України, ректора Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук, професора Юрія Леонідовича Кучина був присвячений стратегії протидії АМР. На початку своєї доповіді спікер зробив короткий екскурс в історію антибіотиків і зазначив, що вони існували задовго до того, як людство

почало користуватися ними, адже вони є частиною природи. Щодо застосування в людини, то умови для ефективної дії антибактеріального засобу досить чіткі: варто обрати правильний антибіотик для правильного пацієнта в правильний час у правильній дозі з правильно обраним шляхом введення та найменшою шкодою для конкретного хворого і наступних пацієнтів.

АМР є глобальною проблемою, оскільки вона значно підвищує частоту негативних клінічних результатів лікування та летальність, подовжує тривалість перебування в лікарні, збільшує витрати на госпіталізацію, що суттєво впливає на економіку системи охорони здоров'я.

Під час пандемії COVID-19 АМР набула ще більшого поширення, в тому числі у зв'язку з підвищенням частоти емпіричного призначення протимікробної терапії пацієнтам із респіраторними симптомами.

За даними ВООЗ, до найскладніших резистентних патогенів належать не лише госпітальні штами, а й так звані побутові, зокрема *S. pneumoniae* (PEN-R), *N. gonorrhoeae* (3GCR), *H. pylori* (CLA-R), *Campylobacter spp.* (FQ-R), *Salmonella typhi* (FQ-R).

Утім, найвагомішою є група внутрішньолікарняних патогенів ESCAPE. У цій аббревіатурі зашифровано назви бактерій: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*

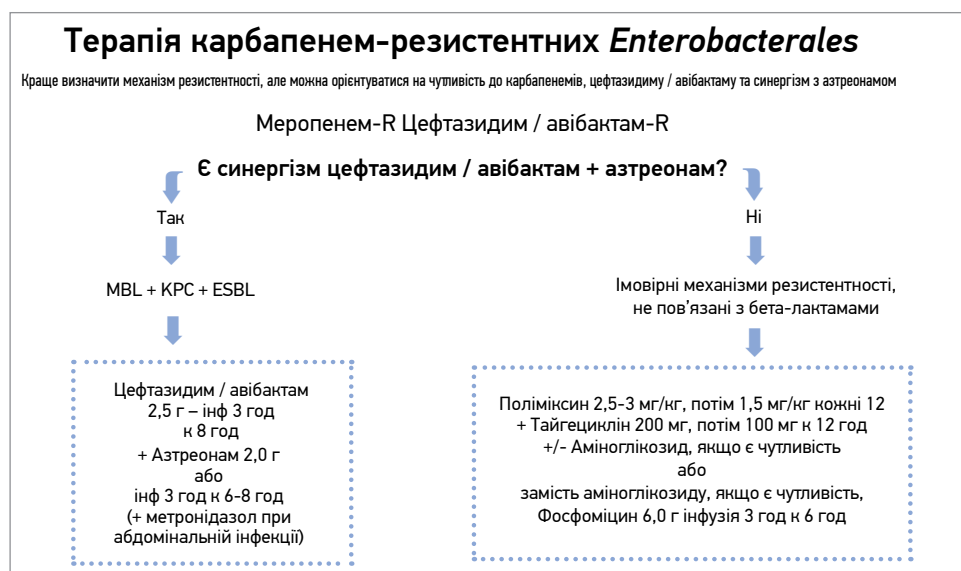
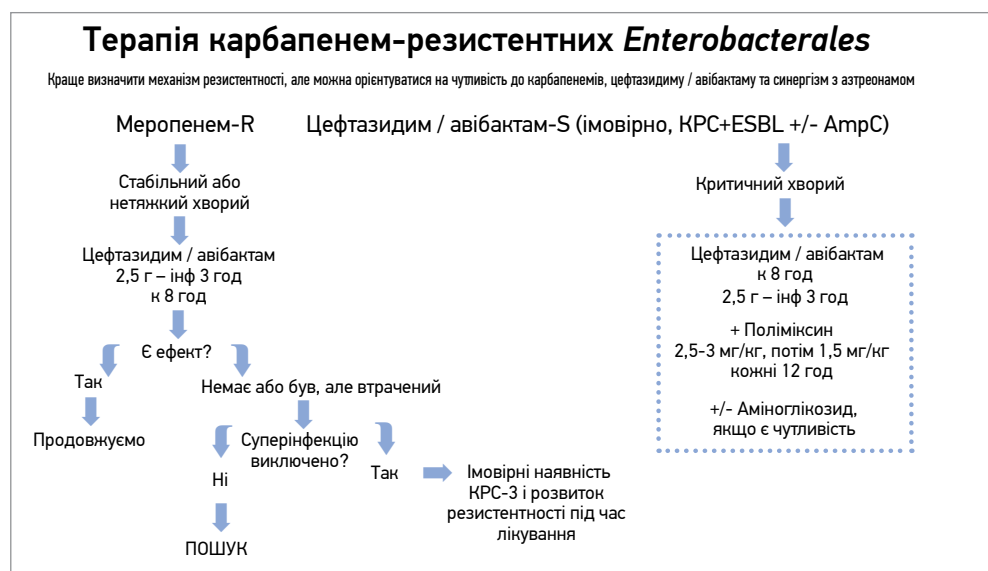


Рис. 1. Схеми терапії інфекцій, спричинених карбапенемрезистентними *Enterobacteriaceae*

Рекомендації IDSA 2022: варіанти лікування для CRE*		
	Найкраще лікування	Альтернативне лікування (коли найкращі варіанти недоступні / непереносимі)
Неускладнений цистит	<ul style="list-style-type: none"> Ципрофлоксацин, левофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, нітрофурантоїн або одноразова доза аміноглікозиду Меропенем (стандартна інфузія) 	<ul style="list-style-type: none"> Меропенем/ваборбактам, іміпенем/циластатин-релебактам або цефідерокол Колістин (тільки за відсутності альтернативних варіантів)
Пієлонефрит та уІСШ	<ul style="list-style-type: none"> Ципрофлоксацин, левофлоксацин і триметоприм/сульфаметоксазол Цефтазидим/авібактам, меропенем/ваборбактам, іміпенем/циластатин-релебактам та цефідерокол (у разі Erta/Mero-Ч) Меропенем (тривала інфузія) 	<ul style="list-style-type: none"> Аміноглікозиди 1 р/добу (в пацієнтів, для яких потенціал нефротоксичності вважається прийнятним)
Інфекції поза сечовивідними шляхами (якщо Erta-P, Mero-Ч)	<ul style="list-style-type: none"> Меропенем (тривала інфузія) 	<ul style="list-style-type: none"> Цефтазидим/авібактам (у разі резистентності до всіх карбапенемів)
Інфекції поза сечовивідними шляхами (якщо Erta-P, Mero-Ч)	<ul style="list-style-type: none"> Цефтазидим/авібактам, меропенем/ваборбактам та іміпенем/циластатин-релебактам 	<ul style="list-style-type: none"> Цефідерокол Тигециклін або еравациклін як монотерапія (інфекції, не пов'язані з кровообігом або сечовивідними шляхами)
КРС-продукуючі	<ul style="list-style-type: none"> Цефтазидим/авібактам, меропенем/ваборбактам та іміпенем/циластатин-релебактам 	<ul style="list-style-type: none"> Цефідерокол
Ідентифікована OXA-48-подібна карбапенемаза	<ul style="list-style-type: none"> Цефтазидим/авібактам 	<ul style="list-style-type: none"> Цефідерокол

Цефтазидим/авібактам рекомендований IDSA як кращий варіант лікування інфекцій CRE
Цефтазидим/авібактам рекомендований IDSA як кращий варіант лікування інфекцій, що продукують КРС (асоціюється з кращими клінічними результатами та меншою токсичністю порівняно з іншими препаратами, які часто є поліміксинами) та як єдиний кращий варіант лікування інфекцій CRE, що продукують OXA-48

Рекомендації IDSA 2022: варіанти лікування для тяжкої інфекції <i>P. aeruginosa</i> *		
	Найкраще лікування	Альтернативне лікування (коли найкращі варіанти недоступні / непереносимі)
Неускладнений цистит	<ul style="list-style-type: none"> Цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авібактам, іміпенем/циластатин-релебактам, цефідерокол або одноразова доза аміноглікозиду 	<ul style="list-style-type: none"> Колістин
Пієлонефрит та уІСШ	<ul style="list-style-type: none"> Цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авібактам, іміпенем/циластатин-релебактам або цефідерокол 	<ul style="list-style-type: none"> Аміноглікозиди один раз на добу у пацієнтів, для яких потенціал нефротоксичності вважається прийнятним
Інфекції поза сечовивідними шляхами	<ul style="list-style-type: none"> Цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авібактам, іміпенем/циластатин-релебактам як монотерапія 	<ul style="list-style-type: none"> Цефідерокол (залишається лише для випадків, коли найкращі препарати неактивні, непереносимі або недоступні)

Комбінована антибіотикотерапія зазвичай не рекомендується, якщо *in vitro* підтверджено чутливість до антибіотиків першої лінії (тобто цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авібактам або іміпенем/циластатин-релебактам)

Рис. 2. Рекомендації IDSA (2022)

Таблиця. Фактори ризику інфікування грамнегативними бактеріями з МЛР (адаптовано з: Bassetti M. et al., 2017)				
Вихідні характеристики	Епідеміологічні передумови	Нещодавня (<3 міс) антибіотикотерапія	Попередня колонізація	Імплантовані пристрої
<ul style="list-style-type: none"> Вік > 70 років Цукровий діабет Індекс коморбідності Чарльсона ≥ 3 Рецидивуючі або обструктивні ІСШ Застосування кортикостероїдів Імуносупресія Травма Злоякісні новоутворення Трансплантація органів ХОЗЛ Нейтропенія Нещодавнє хірургічне втручання 	<ul style="list-style-type: none"> Попередня госпіталізація (в останні 12 міс) Тривала госпіталізація Переведення з іншого медичного закладу Поточна або попередня госпіталізація у ВІТ Місцева епідеміологія, спалах Повернення з високоендемічного регіону* 	<ul style="list-style-type: none"> Нещодавня терапія амінопеніцилінами Нещодавня терапія цефалоспорином Нещодавня терапія фторхінолонами Нещодавня терапія карбапенемами Нещодавня терапія аміноглікозидами 	<ul style="list-style-type: none"> Колонізація кишечнику ESBL Колонізація кишечнику CRE Колонізація MRSA Колонізація <i>Acinetobacter spp.</i> Колонізація ендотрахеальної труби <i>P. aeruginosa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Урологічний катетер Гостростомія або єюностомія Назогастральний зонд ЦВК Механічна вентиляція легень Гемодіаліз

Примітки: * Центральна та Західна Азія для ESBL; США, Італія, Греція та Ізраїль для карбапенемаз K. pneumoniae; Греція для VIM; Туреччина для OXA-48; Індійський субконтинент для метало-бета-лактамаз Нью-Делі. ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; CRE – ентеробактерії, резистентні до карбапенемів; ЦВК – центральний венозний катетер; ESBL – бета-лактамази розширеного спектра; ВІТ – відділення інтенсивної терапії; МЛР – множинна лікарська резистентність; MRSA – метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus*; OXA – оксациліназа; ІСШ – інфекція сечовивідних шляхів; VIM – веронська інтегрин-кодована метало-бета-лактамаза.

До ключових механізмів AMP грамнегативних бактерій належать:

- ферментна резистентність, що спричиняє інактивацію антибіотиків;
- хімічна модифікація мішені антибіотика або експресія альтернативної мішені;
- зміни клітинної проникності чи експресії ефлюкських насосів.

Інфекція, зумовлена резистентними бактеріями, суттєво погіршує прогноз пацієнта, адже у ВАІТ смертність серед інфікованих пацієнтів більш ніж удвічі вища, ніж серед неінфікованих. Відсутність своєчасного та належного лікування може призвести до летальних наслідків у пацієнтів із тяжкими грамнегативними інфекціями.

Важливо якомога раніше виявляти пацієнтів із ризиком розвитку грамнегативних інфекцій, спричинених МЛР

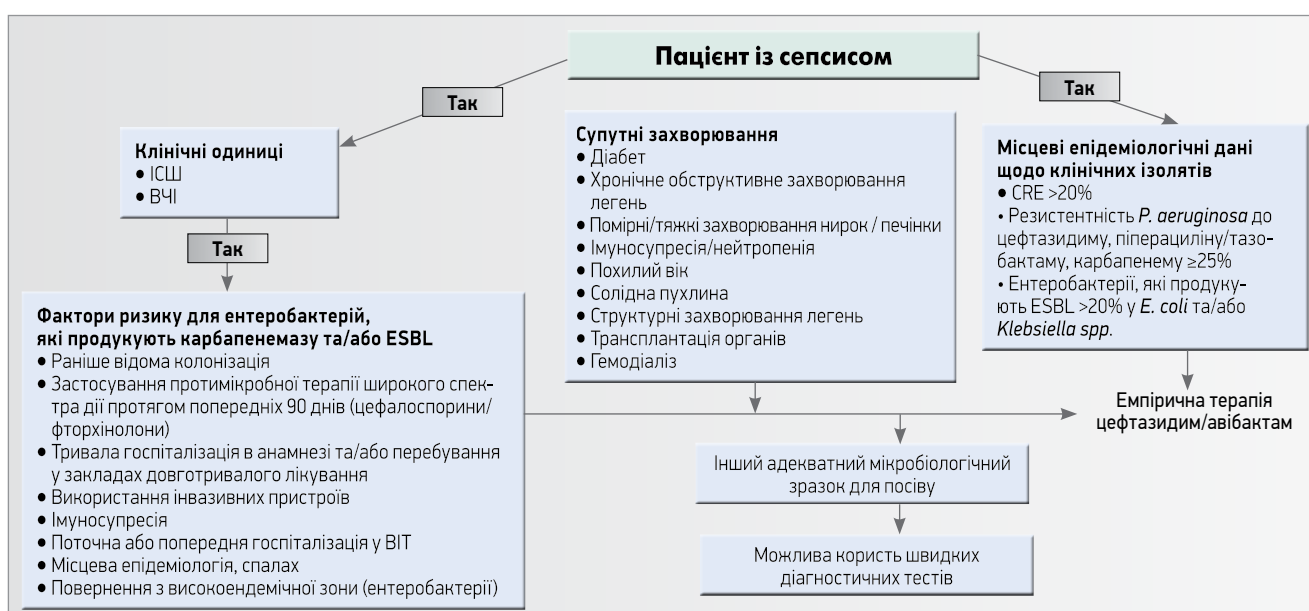


Рис. 3. Профіль пацієнта для емпіричної терапії бета-лактамами (адаптовано з: Montravers P. et al., 2018)

штамами, оскільки це життєво важливо для правильного вибору адекватної ранньої антибактеріальної терапії, зниження ризику негативних результатів і смерті.

Затримка з призначенням адекватної терапії грамнегативних інфекцій пов'язана з такими негативними результатами, як:

- збільшення на 60% тривалості госпіталізації та зниження на 30% ймовірності виписки додому;
- підвищення на 50% загальних внутрішньолікарняних витрат на надання медичної допомоги;
- збільшення на 50% тривалості антибіотикотерапії;
- зростання на 20% ризику внутрішньолікарняної смерті або виписки до хоспісу.

Факторами ризику інфікування грамнегативними МЛР бактеріями зазвичай є ті стани, які призводять до послаблення імунітету пацієнта або ж пов'язані із самим антибіотиком (табл.).

Професор Ю.Л. Кучин зауважив, що саме неадекватна початкова антибіотикотерапія є причиною надмірного підвищення показників летальності. Навіть у порівнянні із септичним шоком вона є вдвічі сильнішим предиктором госпітальної смертності пацієнта. Тому Американське товариство з інфекційних хвороб (IDSA) у 2022 році переглянуло підходи до лікування інфекцій, що важко піддаються лікуванню, з більш загальних до вужчих, сконцентрованих на індивідуальному підході до пацієнта. Основною метою оновлених рекомендацій IDSA є допомога лікарям у виборі антибіотикотерапії за інфекцій, спричинених ESBL-E, CRE та BBP *P. aeruginosa* (рис. 2).

У зазначених рекомендаціях активно згадується препарат цефтазидим/авібактам, який експерти IDSA вважають найкращим варіантом лікування інфекцій CRE та *P. aeruginosa*. Цей антибіотик належить до антисептомоадних напівсинтетичних цефалоспоринон широкого спектра дії. Затвердженими показаннями в Україні та Європі є лікування дорослих і дітей віком від 3 міс з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями, інфекціями сечовивідних шляхів, госпітальними пневмоніями та бактеріємією, яка виникає внаслідок вищезазначених інфекцій. З-поміж бета-лактамічних антибіотиків саме цефтазидим/авібактам має найбільшу кількість механізмів подолання антибіотикорезистентності *P. aeruginosa*.

Згідно з результатами дослідження (2016–2018) *in vitro* серед ізолятів ентеробактерій, що мають карбапенемази, найнижчий рівень резистентності був до цефтазидиму/авібактаму (1,5%), наступний – до колістину (28,4%). При цьому мінімальна інгібувальна концентрація (МІК) цефтазидиму/авібактаму (4 мг/л) була в 4 рази нижча порівняно з такою колістину (≥ 16 мг/л). Це пов'язано з тим, що колістин останнім часом використовувався нерационально.

Щодо нових бета-лактамічних / інгібіторів бета-лактамаз визначений профіль пацієнта для емпіричної терапії (рис. 3).

Згідно з Переліком життєво необхідних лікарських засобів ВООЗ 22-го перегляду (2021), цефтазидим/авібактам включений до групи антибіотиків резерву – препаратів, які мають бути доступними та використовуватися за підозри чи підтвердженні інфекції, зумовлених МЛР збудниками. У таких пацієнтів зазначений антибактеріальний засіб повинен застосовуватися якомога раніше, що сприятиме підвищенню ефективності антибіотикотерапії.

Детально показання до застосування цефтазидиму/авібактаму прописані в стандарті МОЗ (2022) «Рациональне застосування антибактеріальних та антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою».

Важливо враховувати, що сподівань на винайдення нових антибактеріальних агентів із кожним роком усе менше, тому для боротьби з AMP варто:

- оптимізувати застосування наявних антибіотиків;
- попереджати розповсюдження резистентних мікроорганізмів;
- покращувати деконтамінацію середовища.

Завершуючи доповідь, професор Ю.Л. Кучин наголосив на декількох моментах.

- Неадекватна антибіотикотерапія несе загрозу як самому пацієнту, так і іншим пацієнтам клініки через зростання AMP.
- Багато пацієнтів отримують антибіотики тоді, коли вони не потрібні, або довше, ніж потрібно.
- Тест прокальцитоніну може допомогти у вирішенні питання щодо призначення протимікробного препарату або припинення антибіотикотерапії.

Політика застосування антибіотиків у клініці має бути регламентованою для реального впливу на частоту та якість використання останніх (згідно з наказом МОЗ України № 823 та стандартних операційних процедур відділів інфекційного контролю ЗОЗ).

Підготувала **Олена Костюк**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер».
PP-ZVA-UKR-0070

Ю.В. Гавриленко, д.м.н., професор кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупина, м. Київ; Н.В. Бездітко, д.м.н., професор кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків; Н.А. Цубанова, д.фарм.н., професор кафедри фармакології Львівської медичної академії ім. А. Крупинського

Лікарські рослини в терапії риносинуситу: наукові аргументи та клінічні факти

Риносинусит (РС) – поширене захворювання в більшій частині світу, що спричиняє суттєвий тягар на суспільство стосовно споживання послуг у сфері охорони здоров'я та втрати працездатності. Гострий РС (ГРС) має щорічну поширеність 6-15% і зазвичай є наслідком ГРВІ. ГРС зазвичай самовиліковується, проте описувалися серйозні наслідки, що зумовлюють загрози для життя стани та навіть смертельні випадки. Це одна з найчастіших причин призначення антибіотиків; правильне ведення пацієнтів є надзвичайно актуальним у контексті глобальної кризи внаслідок антибіотикорезистентності.

Клінічне визначення РС у дорослих:

• запалення носа та навколоносових пазух, що характеризується ≥ 2 симптомами, одним з яких має бути закладеність носа / обструкція / застійні явища або виділення з носа (виділення спереду / ззаду носоглотки):

- ± біль / тиск у ділянці обличчя;
- ± зниження або втрата нюху, а також
- ендоскопічні ознаки:
 - назальних поліпів, та/або
 - слизово-гнійні виділення здебільшого із середньої частини носового ходу, та/або
 - набряк / обструкція слизом переважно в середній частині носового ходу, та/або
- зміни на КТ:
 - зміни в слизовій оболонці в межах остіомеатального комплексу та/або пазух.

Клінічне визначення РС у дітей:

• наявність ≥ 2 симптомів, одним з яких має бути закладеність носа / обструкція / застійні явища або виділення з носа (виділення спереду / ззаду носоглотки):

- ± біль / тиск у ділянці обличчя;
- ± кашель, а також
- ендоскопічні ознаки:
 - назальних поліпів, та/або
 - слизово-гнійні виділення здебільшого із середньої частини носового ходу, та/або
 - набряк / обструкція слизом переважно в середній частині носового ходу, та/або
- зміни на КТ:
 - зміни в слизовій оболонці в межах остіомеатального комплексу та/або пазух.

ГРС у дорослих визначається як раптове виникнення ≥ 2 симптомів, одним з яких має бути закладеність носа / обструкція / застійні явища або виділення з носа (виділення спереду / ззаду носоглотки):

- ± біль / тиск у ділянці обличчя;
- ± зниження або втрата нюху протягом < 12 тиж; із безсимптомними інтервалами, якщо патологія рецидує, із підтвердженням телефоном або під час співбесіди.

ГРС у дітей визначається як раптове виникнення ≥ 2 симптомів:

- закладеність носа / обструкція / застійні явища;
- виділення з носа без кольору;
- кашель (удень та вночі) протягом < 12 тиж; із безсимптомними інтервалами, якщо патологія рецидує, із підтвердженням телефоном або під час особистого спілкування. Слід включити запитання про наявність алергічних симптомів (чхання, водянисті виділення з носа, свербіж у носі, вологість і свербіж очей).

Рецидивувальний ГРС (РГРС)

ГРС може виникати одноразово чи > 1 раз протягом визначеного періоду часу. Це зазвичай виражається в епізодах/рік, проте з повним зникненням симптомів між епізодами.

РГРС вважається наявність > 4 епізодів/рік із безсимптомними інтервалами. Кожен епізод має відповідати критеріям ГРС після перенесеної вірусної інфекції (або бактеріального РС, БРС). Координаційна група EPOS (2020) рекомендує діагностувати РГРС за наявності щонайменше

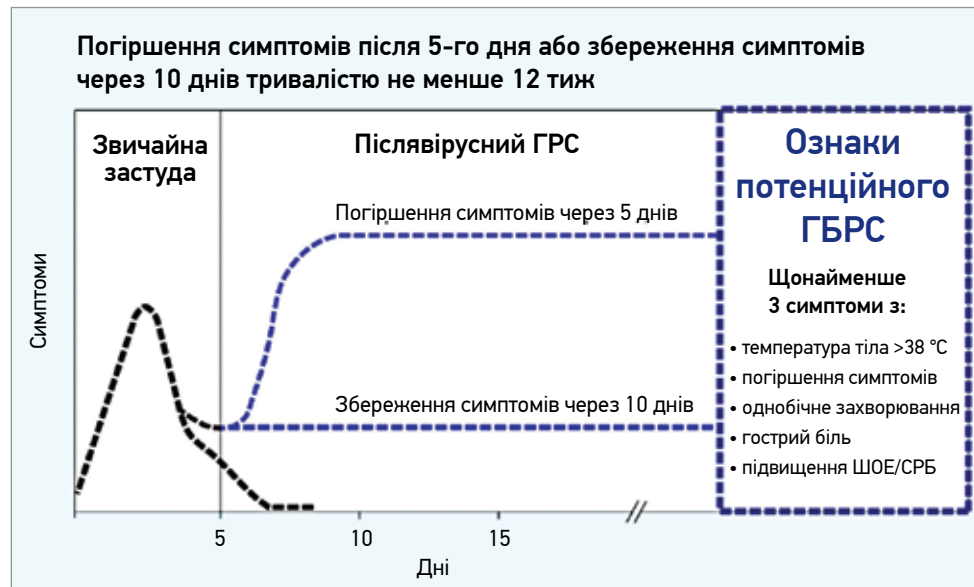


Рис. 1. Визначення ГРС за EPOS

одного підтвердженого діагнозу ГРС після перенесеної вірусної інфекції з проведенням ендоскопії та/або КТ перед розглядом діагнозу РГРС.

Багато пацієнтів звертаються до свого сімейного лікаря або фармацевта із проблемами, пов'язаними з інфекціями верхніх дихальних шляхів. Більшість з них є самообмежувальними та можуть бути класифіковані як звичайна застуда (ІВДШ). Звичайна застуда визначається як гострий вірусний РС із тривалістю симптомів < 10 днів (але < 12 тиж) (рис. 1).

Якщо симптоми посилюються через 5 днів або коли спостерігаються протягом > 10 днів (за тривалості < 12 тиж), за класифікацією EPOS це – гострий післявірусний РС. Лише незначна частка ГРС спричинена бактеріями.

EPOS визначає гострий бактеріальний РС (ГБРС) за щонайменше 3 симптомами / ознаками з 5:

- безбарвні слизові виділення;
- гострий локальний біль (переважно односторонній);
- гарячка (температура тіла > 38 °C);
- підвищення СРБ / ШОЕ;
- погіршення симптомів.

Загалом ГРС – поширена проблема, точну частоту виникнення якої складно визначити. Захворюваність на гострий вірусний РС (звичайна застуда) дуже висока (як це було описано раніше й узагальнено в даних літературних джерел). Підраховано, що дорослі переносять від 2 до 5 епізодів вірусного ГРС (або застуди) на рік, а школярі можуть переносити від 7 до 10 епізодів застуди на рік. У нещодавно оприлюдненій нідерландській роботі з використанням опитувальника GA2LEN виявлено поширеність 18% (17-21%) для симптомів, які свідчать про післявірусний / ГБРС / ГРС у 3 різних містах у Нідерландах; $\approx 0,5-2\%$ вірусних ІВДШ ускладнюються бактеріальною інфекцією (рис. 2).

Діагностика та диференційна діагностика ГРС у дорослих і дітей

ГРС після перенесеної вірусної інфекції – це поширена патологія в суспільстві, що зазвичай розвивається після ІВДШ. Більшість гострих вірусних ІВДШ минають самостійно, отже, ГРС після перенесеної вірусної інфекції не слід



Рис. 2. Захворюваність на різні форми ГРС: звичайна застуда, післявірусний РС і ГБРС

діагностувати до 10-денної тривалості симптомів, якщо немає чіткого їхнього погіршення через 5 днів.

Суб'єктивна оцінка має урахувати тяжкість та тривалість симптомів. Рекомендовано метод оцінки тяжкості симптомів із застосуванням візуальної аналогової шкали, де пацієнт робить відмітки на 10 см лінії, надаючи оцінку в діапазоні від 1 до 10. При ГРС може виникати бактеріальна інфекція, проте в більшості випадків антибіотики мають незначний вплив на перебіг захворювання. В багатьох дослідженнях клініцисти намагалися підібрати комбінації симптомів та ознак, що прогнозують тяжче захворювання (особливо бактеріальної етіології), а також імовірність відповіді на антибіотикотерапію. Координаційна група EPOS (2020) вирішила залишити пропозиції, внесені до більш ранніх версій EPOS: щонайменше 3 з 5 симптомів виділень без кольору, сильного місцевого болю, лихоманки, підвищення ШОЕ / СРБ і посилення нездужання.

Лікування ГРС у дорослих і дітей

Слід зазначити, що в EPOS (2020) було проведено систематичний огляд, де окремо оцінювали лікування різних категорій ГРС (вірусний, після перенесеної вірусної інфекції або ГБРС). Зокрема, для гострого вірусного РС було знайдено багато відмінних систематичних оглядів і повідомлень про них. Різні види рекомендованого лікування, рівні доказовості та рекомендації GRADE, наведені в EPOS (2020), виділені для кожного діагнозу ГРС.

У Європейському посібнику із РС і поліпозу носа (EPOS, 2020) зазначено > 10 методів лікування, а також полегшення симптомів РС вірусного й бактеріального походження (серед яких і фітотерапія). Терапевтичні можливості



Ю.В. Гавриленко



Н.В. Бездітко



Н.А. Цубанова

лікарських рослин у хворих із симптомами ГРС використовувалися в народній медицині впродовж багатьох років. Останнім часом накопичуються результати наукових досліджень, які обґрунтовують доцільність використання за цієї патології певних лікарських рослин та їхніх комбінацій.

Лікувальний ефект фітопрепаратів опосередковано наявність в рослинах біологічно активних речовин (БАР): алкалоїдів (складні органічні азотомісні сполуки з високою різноманітною фізіологічною активністю); глікозидів (органічні сполуки, до складу яких входять вуглеводи, неуглеводний компонент, – стероїдний спирт або фенол), поліфенолів (клас хімічних сполук, що містять > 1 фенольну групу, а також характеризуються потужними антиоксидантними і протизапальними властивостями); ефірних олій (чинять антисептичну, протизапальну, заспокійливу дію); вітамінів і мікроелементів (регулюють обмін речовин, підвищують імунітет). Різновиди рослинних поліфенолів – флавоноїди, яким притаманні виразні протизапальні та антиоксидантні властивості. Деякі флавоноїди мають також противірусну активність. Терпеноїди (terbinthine – скипидар) – численна група природних сполук із регулярною будовою вуглецевого скелета. Представники терпенів мають високу фізіологічну активність, наприклад фітогормональні (стероїди, цитокіни, ксантотоксини тощо). Сапоніни (sapo – мило) – складні безазотисті сполуки групи глікозидів із поверхнево-активними властивостями.

Безумовними перевагами сучасних комбінованих рослинних препаратів є:

- полівалентність і різнобічна спрямованість дії БАР, що містяться в 1 рослині;
- багатокомпонентність складових, що дозволяє посилювати лікувальний ефект за рахунок синергізму БАР різних рослин;
- виражена терапевтична активність за меншого спектра побічних ефектів, ніж у синтетичних препаратах;
- можливість застосування протягом тривалого періоду часу;
- можливість комбінування з багатьма хіміо-синтетичними препаратами;
- економічна (цінова) доступність комплексних фітопрепаратів.

Дуже важливими є такі запитання: наскільки вивчено рослинні компоненти комплексних фітопрепаратів, чи є наукові докази їхньої ефективності? Результати наукових досліджень належного рівня доказовості – надійне підґрунтя для подальшого використання певних рослин у клінічній практиці, внесення їх до клінічних настанов.

Яскравим прикладом цього положення є андрографіс волотистий (*Andrographis paniculata*) – лікарська рослина, позначена в EPOS (2020) окремим рядком. Андрографіс традиційно використовувався в Індії та Китаї для лікування застуди і грипу як протизапальний, а також антибактеріальний агент. Вивчення рослини сучасними методами фармакології дозволило визначити основні БАР екстракту андрографісу, а також їхні фармакологічні властивості. Основний активний компонент *Andrographis paniculata* (андрографолід) чинить різноманітні фармакологічні дії, включаючи анальгетичну,

жарознижувальну, антиретровірусну, антипроліферативну, протималарію, антитромботичну, антигіперглікемічну, антиуролітичну, протилейшманіозну, гепатопротекторну, імуномодульовальну, захисну від токсичності, спричиненої алкоголем, кардіопротекторну, а також протипухлинну активність [9]. За даними S. Hossain і співавт. (2021) [10], андрографолід може пригнічувати фактори вірулентності інвазивних мікробів, регулювати імунітет господаря. Як встановлено в дослідженні A.K. Jadhav, S.M. Karuprayil (2021) [11], основні мішені андрографоліду – злиття, адсорбція вірусу в клітині-хазяїні, зв'язування з вірусним рецептором і корецептором, вплив на ферменти, залучені до реплікації ДНК/РНК / генома вірусів, трансляція, посттрансляція, зворотна транскрипція. Підтвердження потужної противірусної дії (особливо проти вірусів грипу та респіраторних вірусів) – робота M. Jiang і співавт. (2021) [12]. Автори зазначають, що механізми противірусного ефекту екстракту листя андрографісу переважно включають регуляцію проникнення вірусу, реплікацію генів і синтез функціонально зрілих білків. Установлено, що андрографолід, неоандрографолід, дегідроандрографолід, які містяться в екстракті листя андрографісу, чинять значну противірусну дію проти вірусу грипу А, вірусу SARS-CoV-2, а також вірусу герпесу, гепатиту В, гепатиту С, ВІЛ, папіломи.

Не менш значущою є антиоксидантна дія екстракту листя андрографісу волотистого, особливо коли йдеться про пацієнтів із грипом, які під час агресивного періоду терапії застосовують значні дози лікарських засобів, що можуть індукувати гепатотоксичний та/або нефротоксичний ефекти [13].

На ґрунті визначеного спектра фармакологічних властивостей у подальшому клінічна ефективність і переносимість екстракту *Andrographis paniculata* при лікуванні гострих ІВДШ, у т. ч. синуситу, була досліджена в 2 подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях, що належать до високого рівня доказовості [17, 18]. Доведена ефективність у поєднанні з хорошою переносимістю стали підставою для внесення *Andrographis paniculata* в 2020 році до EPOS як засобу для лікування гострого вірусного РС у дітей та дорослих. Згодом вивчення *Andrographis paniculata* було продовжено; накопичені дані щодо його використання поєднано та проаналізовано в 3 метааналізах [14, 19, 20]. На особливу увагу заслуговує той факт, що в масштабному метааналізі Х.У. Ну та співавт. (2017) [14], де проаналізовано результати 33 рандомізованих контрольованих досліджень участю 7175 пацієнтів, проведено клінічну оцінку ефективності й безпеки застосування екстракту листя андрографісу, який у деяких випробуваннях призначали замість рутинної антибіотикотерапії при гострих інфекціях дихальних шляхів, синуситах, ринітах. Установлено, що досліджуваний екстракт достовірно скоротив тривалість кашлю, болю в горлі, покращив носове дихання, зменшив час на лікарняному порівняно зі стандартними схемами лікування. Про жодні серйозні побічні ефекти не повідомлялося, а незначні побічні ефекти виявилися переважно шлунково-кишковими.

На сьогодні в Україні зареєстровано лише 1 комплекс рослинних екстрактів з андрографісом – Синудафен (АТ «Фармак», Україна), представлений на вітчизняному фармацевтичному ринку у вигляді капсул і сиропу. В складі цього комплексу також наявні екстракти інших рослин.

Екстракт квіток бузини. Сучасний метааналіз J. Hawkins і співавт. [1], який включав 180 учасників, дозволив установити, що застосування екстракту *Sambucus nigra* значно зменшує симптоми верхніх дихальних шляхів і є ефективною альтернативою неправильному та надмірному використанню антибіотиків для лікування симптомів верхніх дихальних шляхів, спричинених вірусними інфекціями. Екстракт квіток бузини продемонстрував потенційно безпечнішу альтернативу лікам, що відпускаються за рецептом, для випадків звичайної застуди та грипу.

Бузина чорна збагачена біологічно активними сполуками (насамперед поліфенолами, терпеноїдами); демонструє полімодальну фармакологічну дію, в т. ч. антиоксидантну, протизапальну, протипухлинну, протигрипозну, протимікробну, протидіабетичну, кардіо- та нейропротекторну. До складу поліфенолів бузини входять добре відомі флавоноїди рутин та ізокверцетин [21]. Цим сполукам притаманна виразна антиоксидантна,

пов'язана з нею протизапальна, а також капілярно-зміцнювальна дія. Потенційні молекулярні механізми БАР пов'язані з регулюванням деяких ключових сигнальних шляхів і молекулярних мішеней, що й обумовлює їхню ефективність у профілактиці та терапії захворювань верхніх дихальних шляхів, у т. ч. хронічних [2]. Дослідження останніх років продемонстрували антимікробну активність екстрактів бузини щодо низки штамів грам-позитивних і грамнегативних бактерій: *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Bacillus*. Встановлено, що антимікробна активність обумовлена комбінацією БАР, а не окремими активними компонентами [22]. Зовсім нещодавно в БАР цієї рослини виявлено властивості пребіотика – здатність модулювати мікробіоту кишечника. Суттєвий пребіотичний потенціал доведено, зокрема, для таких представників нормальної мікрофлори, як *L. plantarum*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum* [23].

Екстракт квіток коров'яку. Містить різні біологічно активні сполуки, в т. ч. флавоноїди, іридоїди, фенілетаноїди, фенілпропаноїдні глікозиди, сапоніни, а також вітамін С і мінерали, які, за даними S. Mahdavi та співавт. (2020) [3], чинять потужну антиоксидантну й антимікробну дію на грам-позитивні, грамнегативні бактеріальні штами, що робить екстракт ефективним у терапії інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів. В огляді A. Gupta (2022) [4] доведено потужну противірусну, антиоксидантну, протизапальну, антибактеріальну та протигрибкову дію екстракту коров'яку.

Екстракт трави вербени. Є джерелом переважно терпеноїдів, глікозидів, флавоноїдів, ефірної олії; за даними аналітичного огляду P. Kubica та співавт. (2020) [5], має доведену багатьма дослідженнями антиоксидантну, антимікробну, протизапальну, знеболювальну дію. Слід зауважити, що в найновішому дослідженні X. Dai

та співавт. (2023) [6] вивчено механізм реалізації протизапальної дії екстракту вербени за інфікування вірусом грипу. Встановлено, що природні клітини-кілери (NK) відіграють ключову роль у знищенні клітин, інфікованих патогенами. Вербена лікарська (*V. officinalis*) регулює реакцію запалення та функцій NK-клітин. Пероральне введення екстракту зменшувало ушкодження легень, сприяло дозріванню та активації NK-клітин у легенях, знижувало рівні запальних цитокінів (IL-6, TNF- α , IL-1 β) у сироватці. Серед 5 біологічно активних компонентів екстракту *V. officinalis* вербеналін значно підвищив ефективність знищення NK *in vitro*, як було визначено аналізами знищення в реальному часі на основі планшет-рідера чи зображення живих клітин із високим умістом у 3D із використанням первинних NK-клітин людини. Результати подальших випробувань

Продовження на стор. 42.

СИНУДАФЕН

Нормалізує функціональний стан придаткових пазух носа!^{1,2}



СИРОП
СИНУДАФЕН
ДЛЯ ДІТЕЙ

100 мл



100 мл

СИРОП
СИНУДАФЕН
ДЛЯ ДІТЕЙ

ВІД 3 РОКІВ



30 КАПСУЛ

СИНУДАФЕН

6 екстрактів лікарських рослин^{1,2}



Сприяє відновленню дренажу і вентиляції навколососових пазух^{1,2}



Допомагає підтримувати оптимальний стан імунної системи^{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 paniculata*) 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.³

1 – згідно інструкції до медичного застосування «Синудафен капсули» 2 – згідно інструкції до медичного застосування «Синудафен для дітей» 3 – «ЗАСТОСУВАННЯ ОРІГІНАЛЬНОГО ПРОДУКТУ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ «СИНУДАФЕН» У ЛІКУВАННІ ХВОРОЇ НА ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ. РЕЗУЛЬТАТИ ВІДРОБИТОГО ПОСІЛАННЯ ОБСЕРВАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ», Косаківський А.Л., Колоскова О.К. журнал «Педіатрія. Східне Європа», 2021, том 9, № 3.
Рекомендації наведено на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Декларація про відповідність продукції «Синудафен сироп» вимогам українського законодавства у галузі лікарських продуктів від «15» грудня 2020 р. Декларація про відповідність продукції «Синудафен капсули» вимогам українського законодавства у галузі лікарських продуктів від «13» вересня 2020 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Хвилювська, 63 тел.: +38 (044) 496-87-87/інші: info@farmak.ua web-site: www.farmak.ua UKR/ПРОМО/09/2023/ЦД/ДН/ГЛ/К/002

Ю.В. Гавриленко, д.м.н., професор кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ;
 Н.В. Бездітко, д.м.н., професор кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків;
 Н.А. Цубанова, д.фарм.н., професор кафедри фармакології Львівської медичної академії ім. А. Крупинського

Лікарські рослини в терапії риносинуситу: наукові аргументи та клінічні факти

Продовження. Початок на стор. 40.

показали, що лікування вербеналіном прискорило процес знищення вірусу грипу шляхом скорочення часу контакту НК-клітин з їхніми клітинами-мішенями без впливу на проліферацію НК-клітин, експресію цитотоксичних білків або дегрануляцію літичних гранул. Такі результати свідчать про те, що екстракт *V. officinalis* чинить достатню протизапальну дію проти вірусної інфекції, регулює активацію, дозрівання та функції знищення НК-клітин. Отже, автори резюмують, що екстракт вербени – ефективний терапевтичний засіб для боротьби з вірусною інфекцією дихальних шляхів.

Екстракт квіток липи. За рахунок синергічної взаємодії між хімічними складовими екстракту (флавоноїди: акаєтин-7-глюкозид (тиліанін), кемпферол, тилірозид, кверцетин, гербогастрин, рутинозид кверцетину, афцелін, кемпферитрин; тритерпеноїд тараксерол, вітамін С, фенолкарбонові кислоти, проантоціанідини, ефірна олія, фарнезол, 2-феніл-етанол, монотерпеноїди) екстракт квіток липи чинить потужну протизапальну та антиоксидантну дію [7].

Останнім часом значна увага приділяється профілактиці та лікуванню респіраторних вірусів, у т. ч. вірусів грипу. Е. Kwon і співавт. (2022) оцінили противірусний ефект липи щодо вірусу грипу А. Встановлено, що БАР липи збільшували продукцію та секрецію інтерферону 1 типу (IFN-1) і прозапальних цитокінів, що стимулює противірусну відповідь імунної системи. Крім того, БАР липи посилюють експресію генів, що стимулюють синтез IFN-1 та трансмембранного білка, який перешкоджає реплікації вірусу і його проникненню до клітини. В сукупності отримані результати свідчать про те, що БАР липи пригнічують інфекцію вірусу грипу А регулюванням вродженої імунної відповіді в макрофагах та можуть бути рекомендовані за такої інфекції, як імунологічний ад'ювант [8].

Екстракт листя м'яти перцевої. *Mentha piperita* добре відома традиційним використанням для лікування різноманітних захворювань. Наукові дослідження свідчать про антиоксидантну, антимікробну, противірусну, протизапальну, радіозахисну, антидіабетичну активність екстракту листя м'яти перцевої, що реалізується через високий вміст флавоноїдів, фенольних сполук, лігнанів, стильбенів, а також ефірної олії [15].

Відомо, що БАР із листя *Mentha piperita* ефективні за різних респіраторних захворювань (риніт, синусит); новітні дані доводять ефективність екстракту листя м'яти перцевої також у разі алергічного риніту. N. Park і співавт. (2022) [16] встановлено, що БАР м'яти перцевої значно зменшували товщину епітелію, дегрануляцію мастоцитів, секрецію келихоподібних клітин, інфільтрацію запальних клітин у тканині носа, а також регулювали сигнальний шлях MAPK-NF-κB, який був пов'язаний зі щільними з'єднаннями в епітеліальних клітинах носа. Це дослідження підтвердило ефективність БАР м'яти перцевої у лікуванні алергічного риніту.

Екстракт плодів ацероли. *Malpighia puniceifolia* – рослина з найвищим вмістом вітаміну С. Крім того, ацерола містить провітамін А, вітаміни групи В, залізо, кальцій, фосфор. У її складі є багато фенольних каротиноїдів, антоціанів, флавоноїдів, зокрема кверцетин і ресвератрол [24]. Завдяки такій комбінації БАР ацероли чинить високу антиоксидантну дію, крім того, має загальну тонізуючу активність [25]. Нещодавно продемонстровано пребіотичні властивості ацероли [26].

Отже, рослинні компоненти, які входять до складу засобу Синудафен, ефективно впливають на основні патогенетичні ланки РС (табл. 2).

Фармакологічні властивості Синудафену дозволяють розглядати його як засіб для підтримання нормального функціонального стану придаткових пазух носа, належного функціонування синусів і слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, оптимізації функціонування імунної системи під час поширення застудних

Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
Антибіотики	1a (-)	Відсутні дані про переваги застосування антибіотиків при застуді чи персистувальному гострому гнійному риніті в дітей або дорослих. Існують дані про те, що антибіотики спричиняють серйозні побічні явища в дорослих за умов прийому в разі застуди та в усіх вікових групах при гострому гнійному риніті. Не рекомендується рутинне застосування антибіотиків за цих умов
Назальний кортикостероїд	1a (-)	Сучасні дані не підтримують застосування назальних кортикостероїдів для симптоматичного лікування застуди
Антигістамінні	1a	Антигістамінні препарати мають обмежений короткотривалий (дні 1 та 2 лікування) позитивний ефект на тяжкість усіх симптомів у дорослих, а не середньо- чи довготривалий. Немає клінічно значущого впливу на закладеність носа, ринорею або чхання
Деконгестант (пероральний/назальний)	1a	Згідно із сучасними даними, високі дози деконгестантів можуть мати незначний позитивний вплив на суб'єктивний ступінь закладеності носа в дорослих із застудою. Малоімовірно, що деконгестанти підвищують ризик побічних явищ у дорослих у короткій термін
Парацетамол	1a	Парацетамол може допомагати полегшувати назальну обструкцію та ринорею, проте, ймовірно, не покращує інших симптомів застуди (біль у горлі, чхання, кашель)
НПЗП	1a	НПЗП суттєво не знижують оцінки за шкалою загальних симптомів або тривалість застуди. Проте для наслідків, пов'язаних з анальгезувальними впливами НПЗП (головний біль, біль у вухах, м'язах і суглобах), НПЗП мають значні переваги, а загальне нездужання демонструє граничне покращення, хоча відсутнє поліпшення щодо подразнення горла. Озоб демонструє змішані результати. Оцінки для респіраторних симптомів, кашлю та виділень з носа не покращуються, проте оцінка для чхання суттєво поліпшується. Відсутні дані про зростання частоти побічних явищ у групах лікування НПЗП
Комбінації антигістамінний препарат – деконгестант – анагетик	1a	Комбінації антигістамінний препарат – деконгестант – анагетик мають певний загальний позитивний ефект у дорослих і дітей старшого віку із застудою. Слід зважувати ці переваги проти ризику виникнення побічних явищ. Відсутні дані про ефективність у дітей молодшого віку
Іпратропію бромід	1a	Згідно з наявними даними, іпратропію бромід, ймовірно, є ефективним у поліпшенні ринореї. Іпратропію бромід не чинить впливу на закладеність носа, а його застосування асоційовано з більшою кількістю побічних явищ порівняно із плацебо або групою без лікування, хоча вони добре переносялися та минали самостійно
Зрошення порожнини носа сольовим розчином	1b	Зрошення порожнини носа сольовим розчином, ймовірно, має переваги в полегшенні симптомів гострих ІВДШ (здебільшого в дітей)
Пара / нагріте зволоження повітря	1a (-)	Сучасні дані не демонструють жодних переваг або шкоди від використання нагрітого зволоженого повітря, що застосовується для лікування застуди
Пробіотики	1a	Пробіотики можуть мати більшу користь порівняно із плацебо для попередження гострих ІВДШ. Однак якість даних була (дуже) низькою
Вітамін С	1a	З огляду на стабільний вплив вітаміну С на тривалість і тяжкість застуди в дослідженнях із регулярним прийомом, а також низьку вартість і безпеку його застосування може бути доцільним у пацієнтів із застудою для індивідуального визначення того, чи надає їм користь терапія вітаміном С
Вакцини	1b (-)	Відсутні остаточні результати на підтримку застосування вакцин для попередження застуди в здорових людей (на противагу вакцинам проти грипу)
Фізичні вправи	1a	Регулярні вправи з помірно інтенсивністю можуть впливати на попередження застуди
Ехінацея	1a (-)	Препарати ехінацеї не продемонстрували позитивного впливу на лікування застуди, хоча, ймовірно, існувала незначна користь від деяких препаратів ехінацеї: результати досліджень індивідуальної профілактики постійно демонструють позитивні (якщо статистично незначущі) тенденції, хоча клінічна значущість потенційних впливів є суперечливою
Цинк	1a	Цинк, що приймається у вигляді таблеток для розсмоктування ацетату чи глюконату цинку, в дозі ≥75 мг/добу (протягом 24 год від появи симптомів) значуще знижує тривалість застуди. Його рекомендовано застосовувати в цій дозі під час застуди. Що стосується профілактичного прийому цинку, то наразі не можна розробити чітких рекомендацій через недостатню кількість даних
Рослинні препарати (за виключенням ехінацеї)	1b	Деякі рослинні препарати, як-от BNO 1016, Cineole та екстракт <i>Andrographis paniculata</i> SHA-10, чинять значущий вплив на симптоми застуди без значних побічних явищ. Не вистачає проведення формального систематичного огляду
Фузафунгін	1a	Фузафунгін ефективний для лікування застуди, особливо за раннього прийому. Проте після застосування фузафунгину виникали серйозні алергічні реакції з бронхоспазмом, хоча й рідко. З цієї причини препарату більше немає на ринку

захворювань. Ці положення підтверджує нижчезазначений клінічний випадок.

Хворий В., 35 років, звернувся до сімейного лікаря щодо сильного головного болю, слизових виділень жовтуватого кольору з порожнини носа, які, зі слів пацієнта, тривали >3 днів. З анамнезу відомо, що чоловік захворів гостро: з підвищенням температури тіла до 38 °С упродовж 2 днів, з утрудненням носовим диханням, виділеннями з носа, головним болем, покашлюванням. Алергологічний анамнез не обтяжений. Самостійно не лікувався. Попередньо встановлено діагноз гострого назофарингіту. Призначено парацетамол, Риназолін у ніс, Зіпелор-спрей на задню стінку глотки, тепле пиття.

На 3-тю добу лікування хворий звернувся повторно щодо погіршення свого стану – температура тіла зберігалася до 37,3 °С, з'явився дискомфорт у проекції правого фронтального та верхньощелепного синусів. Було проведено рентгенографію приносних пазух в прямій проекції: виявлено пристінкове затемнення правої верхньощелепної пазухи та нижніх відділів фронтального синусу справа. Сімейний лікар змінив діагноз на «гострий вірусний РС, фронтит». Було відкрито лікарняний лист, призначено відповідне консервативне лікування амбулаторно: Синудафен упродовж 10 діб, Риназолін продовжити до 5 днів, пацієнта було терміново скеровано на консультацію до оториноларинголога.

Під час об'єктивного обстеження за допомогою ендоскопії оцінено оториноларингологічний статус. Виявлено девіацію (викривлення) носової перегородки вправо в передніх і середніх відділах. Слизова оболонка носа набрякла, була гіперемованою, спостерігалися густі слизові виділення в загальному та середньому носовому ході (більше справа). Нижні носові раковини дещо збільшені в об'ємі, передні відділи середніх носових раковин не змінені, середній носовий хід – із густим слизом. Просвіт носових

Патогенетичні ланки РС	Синудафен
Вірусна інфекція	➔ ➔ Противірусна дія
Бактеріальна інфекція	➔ ➔ Антибактеріальна дія
Запалення з набряком слизової та утрудненням дихання	➔ ➔ Протизапальна дія (проти набрякова дія, покращення мукоциліарного кліренсу)
Порушення роботи імунної системи	➔ ➔ Локальна імуномодулювальна дія
Оксидативний стрес	➔ ➔ Антиоксидантна дія

ходів у середніх і задніх відділах звужений, був практично непрохідним для прямого (торцевого) ендоскопу 4 мм справа. Під час пальпації та перкусії ділянок проекції приносних пазух болючості не спостерігалось. Установлено діагноз гострого вірусного РС, викривлення носової перегородки справа.

Пацієнту рекомендовано продовження застосування Синудафену до 10-14 днів, Форінекс (2 інстиляції у ніс 2 р/добу) після санації носових ходів Спаркліном (у кожному ніздрю 2-3 р/добу).

Попередня оцінка ефективності лікування, проведена через 5 днів, показала позитивну динаміку. В хворого поліпшилося носове дихання, зменшилися виділення з носа, відсутній головний біль. При ендоскопічному огляді слизова оболонка носа була помірно гіперемованою та набрякла переважно на боці викривлення носової перегородки, в загальному та середньому носових ходах – без патологічних виділень, натікання слизу задньою стінкою глотки не спостерігалось. Щодо інших ЛОР-органів – без особливостей. Саме тому призначену терапію було продовжено до 14 днів.

Отже, за результатами спостереження зроблено такі ключові висновки щодо наведеного клінічного випадку: по-перше, спостерігалися недостатність чіткої верифікації первинного діагнозу на основі скарг і симптомів. Інструментально підтверджений уточнений діагноз, який був установлений на підставі оцінки



клінічних даних і рентгенологічного обстеження, по-іншому трактував стан пацієнта. Враховано зміни слизової оболонки носової порожнини, наявність схожих змін у пазухах і відсутність позитивної динаміки від стартової терапії сімейного лікаря, що надає підстави для зміни діагнозу та розширення схеми лікування. Призначення рентгенографії приносних пазух вплинуло на клінічне рішення, оскільки надало змогу змінити діагноз, визначити пріоритетність комплексного консервативного лікування. По-друге, спостерігалися тактичні помилки: невідповідність урахування симптомів у хворого на ГРС (а не гострого назофарингіту) не забезпечувала бажаного клінічного ефекту, що спричинило відсутність позитивної динаміки. Недоліки можна відзначити також і в недостатніх методах обстеження хворого – ендоскопічний огляд на сьогодні надає чітку верифікацію запальних змін у порожнині носа, виявляє обтяжливі стани за порушення архітектоники носа, зокрема викривлення носової перегородки справа. Саме ці дані доцільно враховувати лікарям-практикам для діагностики та оцінки результатів ефективного комплексного лікування хворих із ГРС, що може бути успішно проведено з використанням препарату Форінекс із додаванням назального спрею Спарклін та рослинного комплексу Синудафен.



Список літератури знаходиться в редакції.

ЗІ СНОТТИ НОСИК НЕ ГРОЗИТЬ!

СНОТТИ



-  **ШВИДКО УСУВАЄ ЗАКЛАДЕНІСТЬ НОСА**
-  **ЗВІЛЬНЮЄ НОСОВІ ХОДИ І ПАЗУХИ ВІД СЛИЗУ ТА ПАТОГЕНІВ**

-  **ЗМЕНШУЄ ПОТРЕБУ В ДЕКОНГЕСТАНТАХ**
-  **МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ ТАК ЧАСТО І ДОВГО ЯК ЦЕ ПОТРІБНО!**

СТИСЛА ІНСТРУКЦІЯ

SNOTTY (CHOTTI) назальний спрей, що очищує носові ходи і пазухи, усуваючи забруднюючі і подразнюючі речовини. Снотті швидко усуває закладеність носа при респіраторних інфекціях верхніх дихальних шляхів та алергіях.

Склад: 1 ml (мл) спрею містить: ксилітол – 120 mg (mg), натрію хлорид – 9 mg (mg), бензалконію хлорид – 0,2 mg (mg), вода очищена – до 1 ml (мл). **Показання.** Як додатковий засіб при інфекційних та алергічних захворюваннях порожнини носа, придаткових пазух і носоглотки. Як засіб, що сприяє видаленню назального секрету та усуненню закладеності носа при утрудненому носовому диханні. Для щоденної гігієни порожнини носа. Повна інформація про виріб медичного призначення SNOTTY (CHOTTI) знаходиться в інструкції із застосування медичного виробу, декларація про відповідність №276-2022.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з повною інструкцією.

Виробник ТОВ «Юрія-фарм». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності Україна, 18030, м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: +38 (044) 281-01-01.



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

Ефективність застосування ксилітолового зрошення при респіраторних захворюваннях

Як і всі ділянки тіла, які зазнають впливу зовнішнього середовища, дихальні шляхи колонізовані мікробіотою. Її важливою функцією є перешкоджання розвитку екзогенних мікробів, у т. ч. потенційних патогенів. Деякі з них можуть поширюватися з носоглотки до порожнини пазух під час вірусної респіраторної інфекції та спричиняють інфекцію пазух, інші – переміщуються з носоглотки через євстахієві труби до середнього вуха, зумовлюючи середній отит [2].



М.В. Хайтович

Як відомо, тонкий шар рідини, що покриває поверхню дихальних шляхів, містить багато антимікробних речовин, включаючи лізоцим, лактоферин, інгібітор секреторної лейкопротеїнази, β -дефензини 1 і 2, секреторну фосфоліпазу A2 і кателіцидин LL-37. Ці агенти, діючи окремо та синергічно, утворюють частину локальної системи захисту, вбиваючи невелику кількість бактерій, які постійно осідають на поверхні дихальних шляхів. Антибактеріальна активність більшості цих агентів є чутливою до іонів; збільшення концентрації певних іонів пригнічує активність окремих факторів, а також послаблює синергію між агентами [3].

Осмотичний стрес порушує водний баланс, іонний гомеостаз, водночас змінює, гальмує, навіть зупиняє метаболічні процеси. Осмоліти – це невеликі природні сполуки, які стабілізують гідростатичний тиск між внутрішньо- і позаклітинним простором; діють як хімічні шаперони в мінливих

умовах навколишнього середовища та в разі патологічних станів.

Накопичення осмолітів відбувається в клітині у відповідь на стрес, спричинений зміною тиску, температурою, рН і концентрацією неорганічних солей. Осмоліти можуть запобігати денатурації природних білків (у т. ч. антибактеріальних агентів), сприяти їхньому згортанню, якщо вони розгортаються (рис. 1) [4].

Зниження концентрації NaCl на поверхні дихальних шляхів може збільшити активність ендogenous протимікробних засобів. Однак епітелій дихальних шляхів є водонепроникним. Якщо великі об'єми рідини потрапляють на апікальну поверхню, всмоктування рідини є ізотонічним, тому звичайне зволоження поверхні дихальних шляхів не спричиняє змін концентрації електролітів. А якщо до поверхні дихальних шляхів додати осмоліт із низькою трансепітеліальною проникністю, це може знизити концентрацію солі. Однак осмоліт не має

забезпечувати готового джерела вуглецю для росту бактерій; він має бути безпечним для людини [3].

Відомо про захисний вплив ксилітолу (цукру із 5 атомами вуглецю) щодо макромолекулярного краудингу [5].

Ксилітол в умовах зниження рН (рис. 2) стабілізує білкові структури клітин, тим самим підтримуючи високу активність факторів антимікробного захисту, попереджуючи захворюваність, сприяючи швидшому одужанню за респіраторної інфекції, зменшуючи потребу в антимікробних препаратах і наслідки їхнього застосування (побічні реакції, антибіотикорезистентність, збільшення витрат на лікування тощо).

Завдяки осмолітичним властивостям він регулює сольовий обмін на поверхні слизової оболонки носа та носоглотки, створюючи сприятливі умови для активації місцевого імунітету. Також ксилітол ускладнює адгезію мікроорганізмів до клітин слизової оболонки, перешкоджає утворенню біоплівки, чинить антимікробний вплив на деякі види патогенів, що особливо ефективно для профілактики респіраторних інфекцій та на початку захворювання. Також цей засіб характеризується муколітичною дією, розріджує і полегшує виведення слизу, зволожує та заспокоює слизову оболонку носа, полегшує дихання й покращує якість сну пацієнтів із гострим / хронічним перебігом захворювання. Відомо, що ксилітол здатен запобігати інфекції середнього вуха та дихальних шляхів [6, 7].

У цьому огляді розглянемо ефективність застосування ксилітолового зрошення носових ходів за респіраторної патології різного генезу.

Дані доклінічних досліджень

За результатами дослідження *in vitro* встановлено, що 1 і 5% розчини ксилітолу дозозалежно зменшують ріст α -гемолітичних стрептококів, включаючи *S. pneumoniae*. Ксилітол дещо зменшив ріст β -гемолітичних стрептококів, але не *H. influenzae* чи *M. catarrhalis* [8] (рис. 3). Водночас клітинна стінка пневмококів стала більш дифузною,

полісахаридна капсула – нерівною, а після впливу 5% ксилітолу протягом 2 год збільшилася частка ушкоджених пневмококів [9]. Під впливом ксилітолу *in vitro* зменшується утворення пневмококової біоплівки та експресії генів, які беруть участь у формуванні біоплівки [10].

Встановлено, що 5 і 10% розчини ксилітолу значно зменшують біомасу біоплівки *S. epidermidis*, формування біоплівки *S. aureus* і *P. aeruginosa*, кількість планктонних форм цих бактерій [11].

На культурі клітин було показано, що ксилітол у концентрації 50 мг/мл чинить противірусну дію [12], крім того, *in vitro* виявлено його ефективність при SARS-CoV-2 [13, 14].

За експериментального медикamentозного риніту ксилітол (порівняно з контрольною групою) згідно з гістопатологічними змінами виявився таким самим ефективним, як і мометазон [17].

Результати клінічних досліджень

Установлено, що зрошення 5% ксилітолом упродовж 4 днів 21 здоровому добровольцю зменшило кількість назальних коагулазонегативних стафілококів порівняно з контрольним лікуванням фізіологічним розчином у тих самих добровольців із 597 до 99 КУО / назальний мазок [3].

Ксилітолове зрошення зумовило значне зменшення симптомів хронічного риносинуситу порівняно із плацебо [18]; ксилітол зменшував в'язкість вологого слизу достовірно краще за фізіологічний розчин [20].

10-денне зрошення носа 5% розчином ксилітолу 15 пацієнтам із хронічним риносинуситом порівняно з контрольним промиванням фізіологічним розчином спричинило значне зниження результатів Sino-Nasal Outcome Test 20 (SNOT-20), хоча пацієнти не спостерігали покращення самопочуття [21], тоді як результати дослідження за участю 30 хворих із хронічним риносинуситом дозволили встановити, що зрошення носа 5% розчином ксилітолу протягом 30 днів зумовило зменшення симптомів хронічного риносинуситу [22].

Продовження на стор. 46.

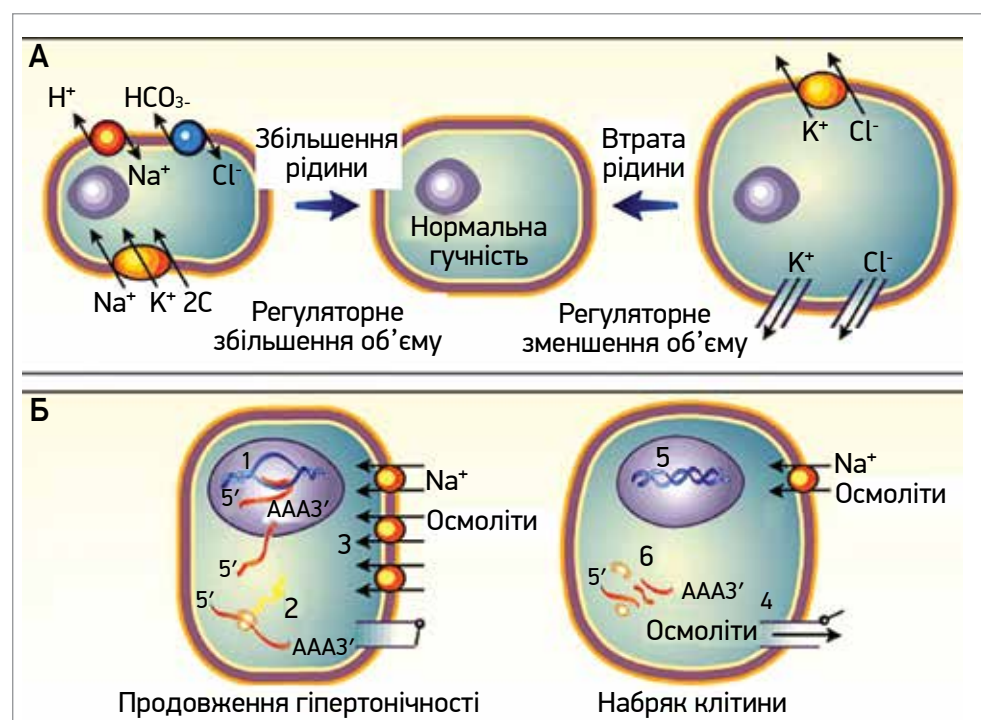


Рис. 1. Механізми регуляції клітинного об'єму

Примітки: а) об'ємно-регуляторне накопичення та втрата електролітів опосередковуються змінами в активності мембранних переносників і каналів. Ці транспортні шляхи активуються протягом кількох секунд після порушення об'єму; б) об'ємно-регуляторне накопичення органічних осмолітів у клітинах значною мірою опосередковується змінами в активності мембранних транспортерів, пов'язаних із натрієм, і змінами швидкості синтезу та деградації їхніх транспортерів. Органічні осмоліти є дорогими для накопичення з метаболічного погляду, але захищають клітини від потенційно руйнівного впливу високих концентрацій внутрішньоклітинних неорганічних іонів. Накопичення органічних осмолітів зумовлює посилення транскрипції генів, підвищення рівнів мРНК (5-AAA3) і збільшення синтезу білків-транспортерів, а також збільшення кількості функціональних транспортерів. Набухання клітин спричиняє втрату органічних осмолітів. Зменшення накопичення відбувається відносно повільно. Зниження регуляції зумовлює швидку активацію органічних осмолітних каналів, а це свідчить про те, що органічні осмолітні канали вже існують у мембрані чи цитоплазматичному пулі, інгібування транскрипції генів, зниження рівня мРНК і синтезу білка, зменшення кількості функціональних транспортерів [4].

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

Ефективність застосування ксилітолового зрошення при респіраторних захворюваннях

Продовження. Початок на стор. 45.

Проведено 3-тижневе проспективне плацебо-контрольоване дослідження з відкритим контролем. Оцінювали ефективність та безпеку лікування 42 пацієнтів віком 18-53 роки із хронічним риносинуситом. Хворим вводили водний назальний спрей, який містив ксилітол, по 2 вдихання в кожну ніздрю 2 р/день (дослідна група; n=32) або плацебо (n=10). Ефективність лікування оцінювали за допомогою синоназального тесту-20 (SNOT-20) та ринометрії. Спостерігалось значне покращення в групі ксилітолу – зниження на 25,3% показників SNOT-20 (p<0,001) і збільшення на 35,6% максимального потоку носового вдиху (p<0,001) порівняно із групою плацебо [23], тобто ксилітолове зрошення зменшувало прояви риносинуситу, а також відновлювало носове дихання.

Низка авторів вважають, що потрібно провести додаткові випробування для визначення механізмів впливу, ефективності та безпеки використання ксилітолу місцево при хронічному риносинуситі [24].

Ксилітолове зрошення після ендоназального хірургічного втручання асоціюється зі швидкою редукцією назальних симптомів [25]. Так, у пацієнтів з оперативним втручанням на синусах загальна оцінка назальних симптомів (згідно зі SNOT-20) показала кращі результати в групі ксилітолу порівняно із групою фізіологічного розчину (p=0,022). Симптоми, як-от чхання, головний і лицевий біль, виявилися менш вираженими в групі ксилітолу. В групі пацієнтів, котрі зазнали септопластики, оцінка закладеності носа за візуально-аналоговою шкалою продемонструвала значно більше покращення в групі ксилітолу порівняно із групою зрошення фізіологічним розчином (p=0,001). Серед хворих з алергічною сенсibiliзацією симптоми ринореї суттєво зменшилися в групі ксилітолу, ніж у групі фізіологічного розчину (p=0,024). Опитування довело, що понад половина пацієнтів у кожній хірургічній групі віддає перевагу зрошенню ксилітолом [26]. Але деякі дослідники не виявили відмінностей у результатах післяопераційного зрошення ізотонічним розчином із ксилітолом і водою [27].

Показано ефективність додаткового використання ксилітолу в пацієнтів із COVID-19 – спостерігалось прискорення одужання хворих

із легкою та помірно тяжкою формами [28]. Ксилітол краще відновлював нюхову функцію після перенесеної інфекції COVID-19 [29].

За даними опитувальника, застосування назального спрею з ксилітолом за ринокон'юнктивіту 2 р/день упродовж 5 днів зумовило значне покращення якості життя порівняно з початковим рівнем, чого не спостерігалось в пацієнтів контрольної групи [30].

Установлено роль ксилітолу як додаткового фактора в підвищенні ефективності лікування алергічного риніту [31].

За результатами Кокранівського огляду (включено 5 клінічних випробувань, у яких взяли участь 3405 дітей), профілактичне ксилітолове зрошення здоровим дітям віком до 12 років асоціювалося зі зниженням ризику виникнення гострого середнього отиту із 30% у контрольній групі до ≈22% [2].

Використання суміші гіперосмотичного фізіологічного розчину та ксилітолу зменшило в пацієнтів віком 11-46 років гіпертрофію м'яких тканин носового комплексу (носові раковини, сошник, верхня щелепа), при цьому після припинення терапії не спостерігалось синдрому відміни, характерного для деконгестантів і антигістамінних препаратів. Водночас зменшилися розлади дихання увісні, частота респіраторних захворювань. Покращення носового дихання асоціювалося з вертикальним положенням голови, зменшенням хронічного лицевого болю, головного болю та прикусу [32]. Слід також зазначити, що покращення носового дихання сприяє поширенню оксиду азоту з верхніх до нижніх дихальних шляхів, що сприяє вазорелаксації, тому ксилітолове зрошення рекомендують як альтернативу чи доповнення до деконгестантів або топічних антигістамінних засобів для профілактики та лікування назальної обструкції.

Переваги ксилітолового зрошення при респіраторній патології узагальнено в системному огляді [33].

ТОВ «Юрія-фарм» виробляє спрей назальний Снотті, який в 1 мл містить 120 мг ксилітолу. Засіб очищує носові ходи та пазухи, усуваючи забруднювальні й подразнювальні речовини, швидко позбавляє закладеності носа за інфекцій верхніх відділів дихальних

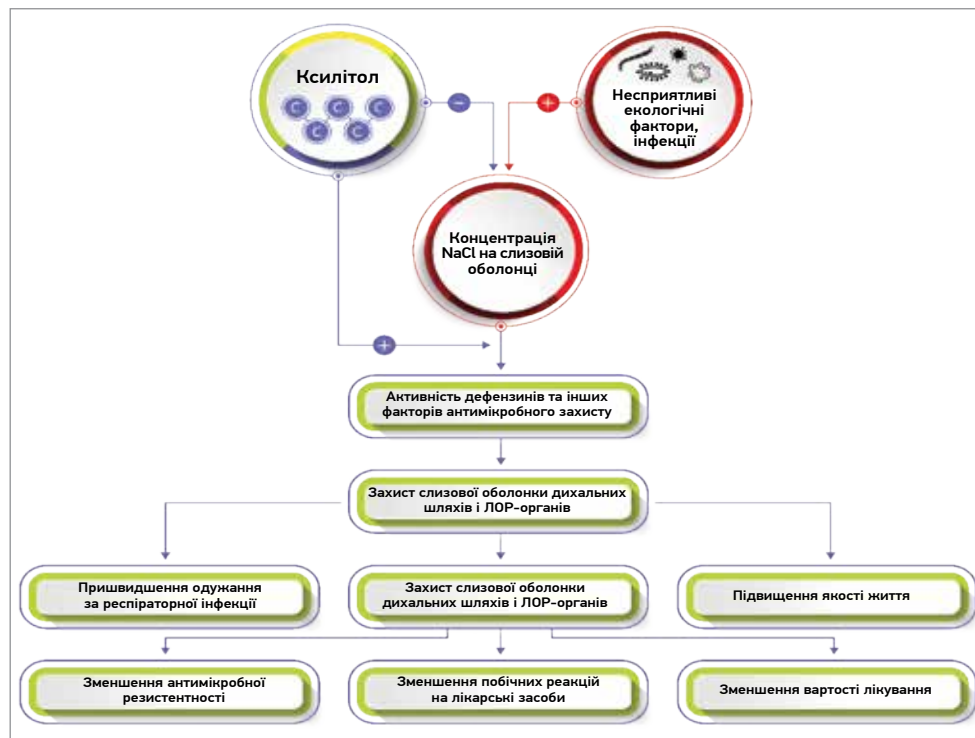


Рис. 2. Захисний вплив ксилітолу щодо активності факторів антимікробного захисту слизових

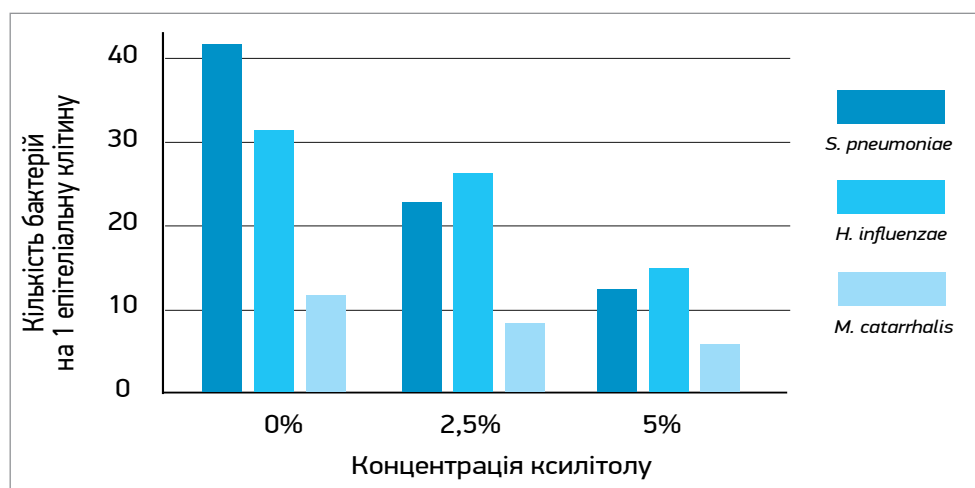


Рис. 3. Вплив ксилітолу на кількість бактерій

шляхів та алергії. За зниження рН ксилітол стабілізує білкові структури клітин, регулює сольовий обмін на поверхні слизової оболонки носа та носоглотки. Ксилітол у концентрації 12% ускладнює адгезію мікроорганізмів до клітин слизової оболонки, перешкоджає утворенню біоплівки, чинить антимікробний вплив на деякі види патогенів. Ксилітол розріджує слиз, полегшує його виведення, утримує вологу, завдяки чому зволожує, заспокоює подразнену слизову оболонку носа, полегшує дихання й покращує якість сну в пацієнтів із гострим / хронічним перебігом інфекційних та алергічних захворювань порожнини носа, додаткових пазух, носоглотки. Концентрація компонентів засобу обумовлює гіперосмолярність розчину, завдяки чому він допомагає виводити надлишок вологи й усувати набряк слизової оболонки носових ходів і пазух. Засіб має солодкий смак.

Отже, за результатами досліджень *in vitro* виявлено антибактеріальні ефекти за використання ксилітолу проти основних респіраторних патогенів, а також антивірусні ефекти, зокрема проти SARS-CoV-2. Дослідження на тваринах показали переважно профілактичний вплив ксилітолового зрошення при експериментальному синуситі, а також протизапальні властивості, що

відповідають впливу топічного кортикостероїду, за медикаментозного назофарингіту. Клінічні дослідження продемонстрували високу ефективність ксилітолового зрошення в післяопераційний період у разі ендоназальних хірургічних втручань, а також у комплексі лікування хронічного риносинуситу; в останньому випадку ефективним є введення лікарського засобу протягом 3-4 тиж.

Ксилітолове зрошення дозволяє прискорити одужання в пацієнтів із легким та помірним перебігом SARS-CoV-2, швидше відновити нюхову функцію після цієї інфекції, значно покращити якість життя пацієнтів із ринокон'юнктивітом, у т. ч. через відновлення носового дихання, збільшити ефективність комплексу лікування алергічного риніту, зменшити ризик виникнення гострого середнього отиту в дітей.

Зазначені результати обумовлені насамперед захисною дією осмоліту ксилітолу, спрямованою на збереження високої активності антимікробних речовин (лізоциму, лактоферину, інгібітора секреторної лейкопротеїнази тощо), які знаходяться в шарі рідини, що вкриває поверхню дихальних шляхів, а їхня діяльність, своєю чергою, є важливою ланкою вродженого імунітету.

Список літератури знаходиться в редакції.

Сучасні аспекти діагностики та лікування риніту

Риніт є одним із найпоширеніших захворювань. Останнім часом змінюються уявлення про його негативний вплив на якість життя пацієнтів, а також профілактику, підходи до діагностики та лікування. У травні відбулася науково-практична конференція «Респіраторна медицина: виклики 2023. Міжнародний форум», у якому взяли участь провідні українські оториноларингологи, алергологи та інші спеціалісти.



Керівник Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), лікар-алерголог Людмила Валеріївна Забродська виступила з доповіддю «Допомога пацієнту з алергічним ринітом (АР) і не тільки».

– АР характеризується виділенням із носа водянистого секрету, чханням (часто нападаподібним), закладенням носа, почервонінням кон'юнктив, свербіжем носа, вух, піднебіння і горла, порушенням нюху, сухістю слизової оболонки ротової порожнини. Інколи спостерігаються загальносистемні симптоми: порушення сну, концентрації уваги та здатності до навчання, незначне підвищення температури тіла, головний біль, пригнічений настрій.

Діагностика АР здійснюється з огляду на скарги пацієнта, алергологічний анамнез (зв'язок симптомів з алергеном, сезонність, наявність алергічних захворювань, сімейний анамнез), а також оцінку симптомів АР. Також важливими є консультація отоларинголога, специфічна алергологічна діагностика (шкірні тести, виявлення алерген-специфічних IgE в сироватці крові). Додатково проводяться дослідження функції зовнішнього дихання з метою виключення супутньої алергічної астми (АА).

В основі АР лежить алергічне запалення, в якому беруть участь численні клітини, як-от опасисті клітини, еозинофіли, Т-лімфоцити. При цьому виділяються медіатори запалення – гістамін, лейкотрієни, простагландини, цитокіни тощо.

Важливу роль у механізмі АР, а також розумінні вибору тактики лікування мають лейкотрієни, які утворюються з арахідонової кислоти, оскільки відомо, що синтез арахідонової кислоти погіршується при непереносимості нестероїдних протизапальних препаратів. Також відомо, що в пацієнтів із тяжким персистувальним АР виявляється високий уміст цистеїнілових лейкотрієнів у назальному секреті.

Механізм дії лейкотрієнів складається із бронхоконстрикції (спазм гладких бронхів), хемотаксису (підвищення клітин запалення в слизовій бронхів), підсилення секреції слизу бронхів і вазоактивної дії (підвищення проникності капілярів). Ця ситуація вимагає терапевтичного підходу, який супутньо діє на посередників, відповідальних за загальні симптоми.

Існують 3 основні терапевтичні компоненти лікування АР й АА: уникнення алергенів і зниження впливу тригерів, симптоматичне лікування, специфічна імунотерапія (СИТ).

За ускладнених форм АР показані аерозольні форми кортикостероїдів, антигістамінні (АГП) і антилейкотрієнові препарати.



Завідувачка кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Іванна Василівна Кошель мала слово з доповіддю «Гострий нежить. Диференційно-діагностичні складності поширеного синдрому».

– Нежить – одна з найчастіших причин звернення пацієнтів до лікарів первинної ланки, оскільки притаманна ≈ 20 захворюванням, при цьому вона не є симптомом або діагнозом. Нежить – це клінічний синдром, що відображає запалення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів (порожнина носа та пазух, носоглотка), а також включає симптомокомплекс, який складається з набряку слизової оболонки (в результаті виникає відчуття закладеності, утруднюється дихання), гіперсекреції (наявність патологічних виділень).

Серед хворих дитячого віку нежить здебільшого пов'язаний з назофарингітом. Це запалення слизової оболонки та лімфоїдної тканини носоглотки понад її фізіологічну норму.

Назофарингіт може мати різну етіологію: вірусну (аденовіруси, риновірус, коронавірус, віруси грипу, парагрипу, вірус Епштейна – Барр, вірус Коксаки А тощо), бактеріальну (стрептококи, стафілококи, диплококи, пневмококи, інша мікрофлора, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, анаероби, зубні спірохети, вкрай рідко мікоплазми і хламідії), грибкову (дріжджоподібні (*Candida*, *Geotrichum*), плісняві гриби (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, *Mucor*, *Cephalosporium*, *Alternaria*) та алергічну (респіраторні алергени).

Згідно із клінічним визначенням EPOS (2020), гострий риносинусит (ГРС) характеризується раптовою появою ≥ 2 симптомів, одним з яких може бути закладеність носа / утруднене носове дихання або виділення з носа (передня чи задня ринорея) та:

- \pm біль / тиск у ділянці обличчя;
- \pm зниження або втрата нюху (кашель у дітей).

Для вибору плану лікування необхідно встановити етіопатогенетичну форму ГРС: вірусний, поствірусний, бактеріальний. Усі 3 форми мають приблизно однакові симптоми, тому диференційну діагностику слід проводити із врахуванням тривалості захворювання. Гострий вірусний риносинусит (ГВРС) – це ГРС тривалістю до 10 днів за відсутності погіршення симптомів після 5-го дня від початку захворювання. Для гострого поствірусного риносинуситу (ГПВРС) характерне погіршення симптомів після 5-го дня від початку захворювання або стійкість симптомів після 10-го дня від початку захворювання. Гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС), на відміну від поствірусного, характеризується значною тяжкістю перебігу та наявністю щонайменше 3 з таких симптомів/ознак: температура $\geq 38^\circ\text{C}$, друга «хвиля» захворювання, однобічна локалізація, гострий біль, підвищення показників ШОЕ/СРБ (за використання методики кількісного визначення).

В EPOS (2020) уперше набув практичного втілення сучасний підхід до лікування та профілактики захворювань верхніх дихальних шляхів: «надання правильного лікування людині, котра цього потребує, щоразу та в необхідний час».

Є дані про те, що антибіотики зумовлюють значні несприятливі наслідки в дорослих, коли їх призначають при застуді, а також у будь-якому віці в разі гострого гнійного риніту. Використання антибіотиків за цих станів протипоказане. Приводом для їхнього призначення може бути лише чітко сформульований діагноз ГБРС.

Незначний позитивний вплив на суб'єктивні відчуття закладеності носа в дорослих при ГВРС можуть мати деконгестанти. В разі короткотривалого (до 10 днів) використання деконгестанти не збільшують ризику побічних явищ у дорослих.

При ГПВРС з огляду на відсутність клінічно важливих даних керівна група EPOS (2020) не може надати рекомендацій щодо застосування деконгестантів у дорослих і дітей.

Для полегшення симптомів ГВРС корисною буде іригаційна терапія (здебільшого в дітей). Керівна група EPOS (2020) вважає можливим її призначення як альтернативи деконгестантам.

НПЗП не знижують показника симптомів або тривалість ГВРС. Однак для знеболення (головний біль, біль у вухах, біль у м'язах та суглобах) вони надають значної користі. Показники кашлю та виділень з носа не поліпшуються, але показник чхання значно покращується.

Керівна група EPOS (2020) радить призначати топічні ендоназальні кортикостероїди лише при ГПВРС у дорослих у випадках, коли зменшення симптомів вважається необхідним, тобто як додатковий до «базового» метод лікування.

Найчастішою операцією в дитячому віці залишається аденомотомія, причому пік цих втручань припадає на вік 3-6 років. У США виконується 687/100,000 на рік, в Швеції 740/100,000 на рік, у Фінляндії 1270/100,000 на рік. Повторні аденомотомії проводяться в 1,9% випадків. На сайті Американської академії оториноларингології / хірургії голови і шиї показаннями до аденомотомії є ≥ 4 епізоди рекурентного гнійного нежитю протягом останніх 12 міс у дітей віком <12 років, персистувальні симптоми назофарингіту після двох курсів антибактеріальної терапії.



Віцепрезидент ГО «Асоціація алергологів України» (м. Вінниця), заступник керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Інна Володимирівна Гогунська виступила з доповіддю «Простий складний вибір терапії АР

із позицій доказової медицини».

– За сучасними даними, 150 млн людей в Європі мають алергію, при цьому майже $\frac{1}{3}$ пацієнтів не повністю задоволені призначеними їм ліками від алергії, майже $\frac{2}{3}$ дуже зацікавлені отримати призначення нового лікарського засобу для лікування алергії, а 26% хворих «постійно потребують застосування різних лікарських засобів, щоб знайти ефективні (Marple V.F. et al., 2007).

Незважаючи на те що СИТ – це єдина високоефективна етіологічна терапія алергічних захворювань, її отримувє незначний відсоток хворих.

У 2011 році P. Matricardi та співавт. виконали метааналіз багатоцентричних рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, у якому порівнювали ефективність СИТ і фармакотерапії, зокрема АГП II покоління, в зменшенні симптомів АР. Оцінку проводили за сумарним показником тяжкості назальних симптомів (TNSS), шкалою загальної оцінки симптомів (TSS) або за двома цими параметрами протягом першого сезону пилкування після початку лікування. Ефективність визначали як відсоток зменшення оцінки згідно з даними TSS і TSS, отриманими за активного лікування, порівняно із плацебо (відносний клінічний вплив, RCI), а також як стандартизовану середню різницю (SMD) у групах лікування проти плацебо. Зменшення симптомів було суттєво вираженішим у пацієнтів, які отримували СИТ.

Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване паралельне дослідження III фази з вивчення ефективності й безпеки біластину в пацієнтів із цілорічним АР за участю 765 хворих, 256 з яких отримували біластин, 254 – фексофенадин і 255 – плацебо, показало, що значно меншою загальною оцінкою назальних симптомів виявилася в групі біластину (-0,98) порівняно із плацебо (-0,63; $p=0,023$). Досліджувані препарати переносилися добре (Okubo K. et al., 2017).

За результатами досліджень, призначення біластину пацієнтам з АР надає можливість досягнути ефективності, зрівняної з СИТ. Ще однією перевагою цього препарату є швидкість настання дії.

Згідно з рекомендаціями ARIA й EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO, АГП – перший етап терапії як персистувального АР, так і хронічної кропив'янки. АГП II покоління надається перевага перед АГП I покоління завдяки співвідношенню ефективності/безпека, фармакокінетиці, відсутності антихолінергічних і седативних побічних ефектів (Vena G.A. et al., 2008; Zuberbier T. et al., 2014).

Співробітник кафедри оториноларингології, хірургії голови та шиї Варшавського медичного університету Магдалена Арцимович мала слово з доповіддю «Лікування алергії: чи це лише блокада рецепторів H1?».

– Останні 10 років спостерігалось зростання випадків АР на 15-20%. На АР страждає майже половина населення віком від 6 до 17 років. Також прискорюється процес атопічного маршу, що пов'язано з ушкодженням шкірного бар'єра (підвищенням TSLP, IL-33, IL-25), змінами мікробіому, генним втручанням, «соціальною» дисфункцією клітин і молекул, епігенетичними чинниками. Саме тому типовими для немовлят є атопічний дерматит і харчова алергія, що переходять в АР і АА.

ARIA запропоновано розподіляти АР на сезонний і хронічний. Залежно від прояву симптомів він може мати легкий, середній і тяжкий ступінь. За ступенем контролю АР може бути добре контрольованим, частково контрольованим і неконтрольованим.

Також виокремлюють загальний (із позитивними результатами шкірного прик-тесту та/або наявністю специфічного IgE в сироватці крові), локальний – ентропія (з негативними результатами PTS і сироваткового сегменту, але типовими симптомами та позитивним інтраназальним провокаційним тестом на алерген, наявністю специфічного IgE в носових виділеннях), подвійний АР (поєднання ознак загального і локального АР).

Продовження на стор. 51.

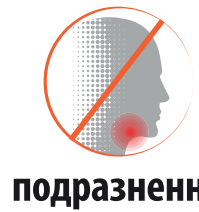
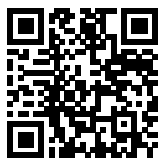
Helpex® ЛАР

Єдиний в Україні¹ посилений² антисептиком – хлоргексидином та місцевим НПЗЗ - бензидаміном **спрей при болю у горлі, ще і проти вірусів**



діючі речовини:
Хлоргексидину диглюконат 0,12%
Бензидаміну гідрохлорид 0,15%

Детальніше на сайті



М'ЯТНИЙ СМАК

- без цукру, без глютену, без лактози
- без барвників
- без метил- та пропилпарабенів, без Є-шок

7 переваг ХЛОРГЕКСИДИНУ³⁻⁷

1. «Золотий стандарт» антисептичної дії
2. Активний проти найбільш важливих патогенних мікроорганізмів:
 - ВІРУСІВ - причина 70-95% випадків (грипу, герпесу, тощо)
 - бактерій (грам + та грам -)
 - грибів
3. Підвищує швидкість загоювання
4. Знижує формування **зубного нальоту** та **зубного каменю**
5. **Стійкий** до дії крові, гною та слини
6. **Відсутня резистентність**, незважаючи на 60 років застосування
7. Входить до **протоколів лікування**



7 переваг БЕНЗИДАМІНУ⁸⁻¹¹

1. **Місцевий протизапальний (НПЗЗ)** без системних побічних ефектів
2. **Виражена протибольова дія** з подвійним механізмом:
 - молекула бензидаміну подібна до місцевих анестетиків
 - протизапальна дія
3. Перериває запальний процес на **самих початкових етапах** розвитку
4. Зменшує розвиток набряку та **відновлює трофіку** лакун мигдалин
5. **Гальмує розвиток ускладнень** на всіх стадіях запалення
6. **Високий профіль безпеки**, на відміну від інших НПЗЗ
7. Входить до **протоколів лікування**

7 показань

- Фарингіт
- Тонзиліт
- Гінгівіт
- Афти
- Стomatит
- Догляд за ротовою порожниною до стоматологічних втручань
- Після стоматологічних втручань

Спосіб застосування та дози: дорослим та дітям віком від 12 років: по 4 розпилення кожні 1,5 - 3 години, до 5 разів на добу. Дозу наносять безпосередньо на запалену ділянку. Перед першим застосуванням розпилювач флакона необхідно спрямувати в інший бік від обличчя та натиснути на помпу декілька разів з метою отримання дрібного розпилення. Флакон необхідно зберігати в коробці у вертикальному положенні.

Р.Ю. Денисенко, лікар-оториноларинголог, завідувач оториноларингологічного відділення Denysenko Clinic

Захворювання горла та ротової порожнини: вирішення проблеми від етіології до патології



Запальні захворювання ЛОР-органів є досить частою та поширеною проблемою. Майже кожна людина протягом свого життя хворіє на ту чи іншу форму запального захворювання носа та глотки. Близько 30-40% усіх пацієнтів, що звертаються до лікаря-оториноларинголога, скаржаться на біль у горлі, а до сімейного лікаря із цією патологією звертаються протягом усього року майже щодня. Найпоширеніша причина болю в горлі – гострі тонзилофарингіти (80-90%), решта – афтозні виразки та стоматити.

Гострі тонзилофарингіти належать до групи гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), які мають різну етіологію, але водночас характеризуються спільним патогенезом і схожими клінічними проявами. ГРЗ становлять ≈70% від усіх звернень по допомогу на первинній ланці.

Гострий біль у горлі також є найпоширенішою причиною призначення антибіотиків у світі, хоча переважна більшість гострих запальних захворювань ЛОР-органів у 70-95% випадків має саме вірусну етіологію, решта – це бактерії та гриби.

Саме тому питання діагностики та лікування гострих респіраторних захворювань актуальні в практиці не лише лікаря-оториноларинголога, а й терапевта та сімейного лікаря.

Як уже зазначалося, гострі тонзилофарингіти – найпоширеніша причина болю в горлі. Для гострого тонзиліту характерне гостре запалення піднебінних мигдаликів, слизової оболонки горла та лімфаденоїдного глоткового кільця, що супроводжується клінічними ознаками запального процесу: сильний біль під час ковтання, гарячка, збільшення лімфатичних вузлів, загальні симптоми інтоксикації (табл. 1).

➔ **За характером локальних симптомів розрізняють:**

- катаральний тонзиліт – набряк і яскрава гіперемія мигдаликів, незначні прояви інтоксикації (рис. 1);
- фолікулярний тонзиліт – на поверхні мигдаликів наявний білувато-жовтий наліт, висока температура, швидкий розвиток, лімфаденіт (рис. 2);

- лакунарний тонзиліт – світло-жовтий наліт, який нерідко зливається, плівка легко знімається і не виходить за межі мигдаликів, що відрізняє її від дифтерії (рис. 3, 4).

Іноді зустрічаються атипівні ангіни (Симановського – Венсана – Плаута) (рис. 5) чи грибова ангіна (фарингомікоз) (рис. 6). У цих випадках на поверхні мигдаликів візуалізуються виразки без ознак запалення.

Тактика ведення пацієнта має ґрунтуватися на етіологічних факторах, ступені, частоті клінічних проявів тонзиліту та його ускладнень.

Піднебінні мигдалики відіграють важливу роль у формуванні захисної реакції організму як органу периферичної імунної системи.

Якщо лімфоїдна тканина мигдаликів не справляється, не відбувається повного «перетравлення» патогена, формується персистувальне запалення, що є причиною повторних рецидивувальних тонзилітів. Такий діагноз зазвичай встановлює лікар-оториноларинголог.

Повторні гострі тонзиліти – це ще не показання для проведення тонзилектомії. Принципи доказової медицини вимагають від лікарів дбайливого ставлення до мигдаликів – для всіх випадків хірургічного лікування повинні бути чіткі підстави. Локальні ускладнення гострого тонзиліту (паратонзиллярний абсцес, парафарингеальний абсцес, медіастиніт) – показання для проведення невідкладного хірургічного втручання.

Отже, повноцінне лікування гострого тонзиліту (тобто повна елімінація патогена та запалення) має важливе значення для профілактики виникнення повторних епізодів.

Сучасний підхід до лікування базується на положенні такому: гострий тонзиліт у 70-95% випадків є вірусіндукованим захворюванням і не потребує антибіотикотерапії. Терапія має включати протизапальні засоби та антисептики із противірусною дією.

Для гострого фарингіту характерне запалення слизової оболонки

задньої стінки глотки; під час огляду спостерігаються набряк, гіперемія, інфільтрація та підвищена продукція слизу. Найяскравішою клінічною ознакою фарингіту є біль у горлі, що посилюється під час ковтання, а також першіння та загальні симптоми інтоксикації: підвищення температури, загальна слабкість, зниження апетиту. Найчастіше ускладнення – це перехід гострої форми в хронічну. Але можуть бути і тяжчі ускладнення, як-от хронічний бронхіт, ларингіт, заглотковий абсцес, трахеїт.

Найчастіші прояви більшості гострих запальних захворювань глотки – запалення та біль у горлі. Ці симптоми значно погіршують якість життя пацієнта та є безпосередніми причинами звернення по медичну допомогу.

! **Переважна більшість гострих запальних захворювань ЛОР-органів у 70-95% випадків має саме вірусну етіологію.**

Важливе місце в лікуванні гострого тонзилофарингіту, а також інших захворювань ротової порожнини посідає боротьба із запаленням, усунення больового синдрому, а також вплив на збудника (віруси, бактерії, гриби тощо), знищення шкідливої мікрофлори. Повноцінне лікування вже на первинному етапі звернення пацієнта має попередити ускладнення та трансформацію гострого запального процесу в хронічний. З огляду на те що переважну більшість цих захворювань спричиняють віруси (70-95%), велике значення має використання препаратів із додатковою противірусною дією (табл. 2).

Наразі в світі опубліковано декілька настанов щодо лікування гострого тонзилофарингіту. Зокрема, це рекомендації NICE (2018), CDC (2018) та ін. У цих настановах йдеться про обґрунтоване призначення антибактеріальних засобів. Це обумовлено проблемою широкого й не завжди раціонального використання антибіотиків, зростанням антибіотикорезистентності й ризиком ускладнень, асоційованих із прийомом антибіотиків. Згідно із Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України «Тонзиліт» (2021), не рекомендується призначати антибактеріальні засоби у випадках, коли при об'єктивному огляді оцінка за шкалою Score становить від 0 до 2 балів. Усім пацієнтам без протипоказань рекомендована



Рис. 1. Катаральний тонзиліт



Рис. 2. Фолікулярний тонзиліт



Рис. 3. Лакунарний тонзиліт



Рис. 4. Дифтерія глотки



Рис. 5. Ангіна Симановського – Венсана – Плаута (виразково-плівчаста)



Рис. 6. Фарингомікоз (грибовий тонзиліт)

Таблиця 1. Збудники інфекцій та спричинені ними клінічні прояви

Мікроорганізми	Клінічні симптоми / захворювання
Віруси	
Риновірус	ГРВІ
Коронавірус	ГРВІ
Вірус грипу А та В	Грип
Вірус парагрипу	ГРВІ, круп
Аденовірус	Фарингокон'юнктивальна гарячка
Віруси простого герпесу 1 та 2	Гінгівостоматит
Вірус Коксакі	Герпетична ангіна
Вірус Епштейна – Барр	Інфекційний мононуклеоз
Цитомегаловірус	Цитомегаловірусний мононуклеоз
Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ)	Первинна гостра ВІЛ-інфекція
Бактерії	
Стрептококи групи А	Тонзилофарингіт, скарлатина
Стрептококи групи С та G	Тонзилофарингіт
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Скарлатиноподібний висип, фарингіт
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Тонзилофарингіт
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Дифтерія
Змішані анаероби	Ангіна Симановського – Венсана
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Синдром Лемьєра, перитонзиллярний абсцес
<i>Francisella tularensis</i>	Туляремія (орофарингеальна)
<i>Yersinia pestis</i>	Чума
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Ентероколіт, фарингіт
Мікоплазми	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Пневмоніт, бронхіт
Хламідії	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Бронхіт, пневмонія
<i>Chlamydia psittaci</i>	Пситтакоз

Таблиця 2. Характеристика діючих речовин, які використовуються для лікування болю в горлі

Дія	Хлоргексидину диглюконат	Бензидаміну гідрохлорид	Фенол	Бікло-тимол	Цетилперидінію хлорид	Флурбі-профен	Гексе-тидин	Холіну саліцилат	Хлорбутанолу гемігидрат
Противірусна	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Антибактеріальна	+	-	+	+	+	-	+	-	-
Фунгіцидна	+	-	+	-	+	-	-	-	-
Протизапальна	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Знеболювальна	-	+	+	+	-	+	-	+	+
Протинабрякова	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Регенераційна	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Продовження на стор. 50.

Захворювання горла та ротової порожнини: вирішення проблеми від етіології до патології

Продовження. Початок на стор. 49.

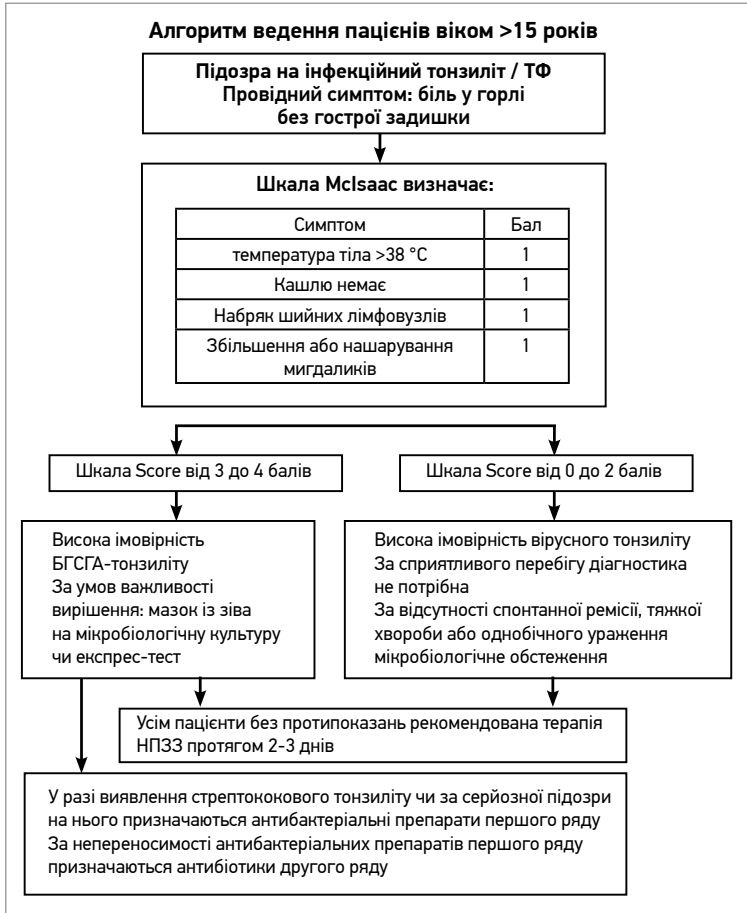


Рис. 7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України «Тонзиліт» (2021) (додаток 2)

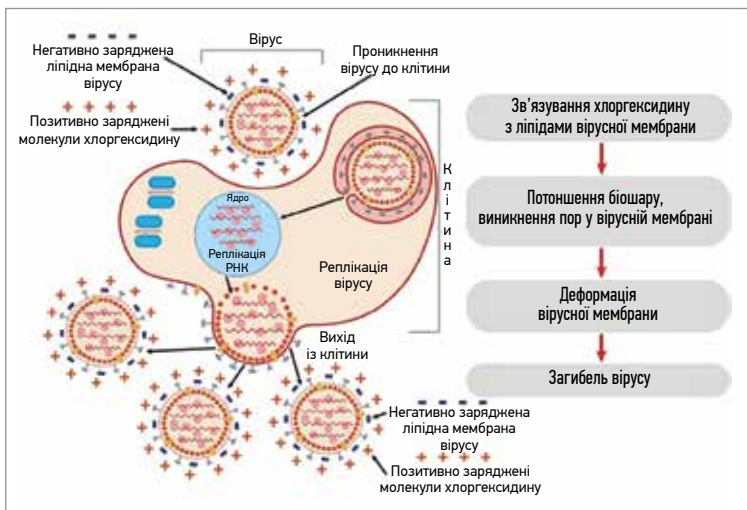


Рис. 8. Механізм противірусної дії хлоргексидину

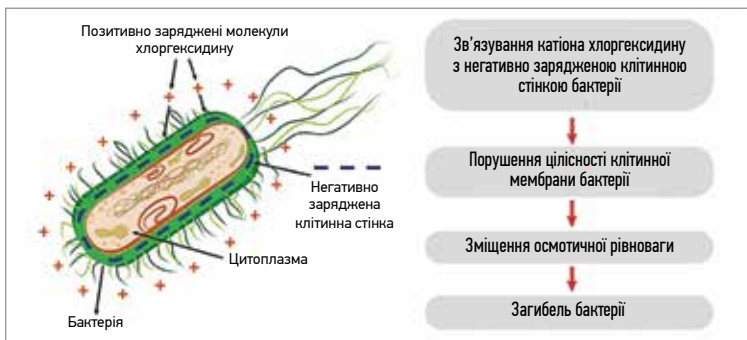


Рис. 9. Механізм антибактеріальної дії хлоргексидину

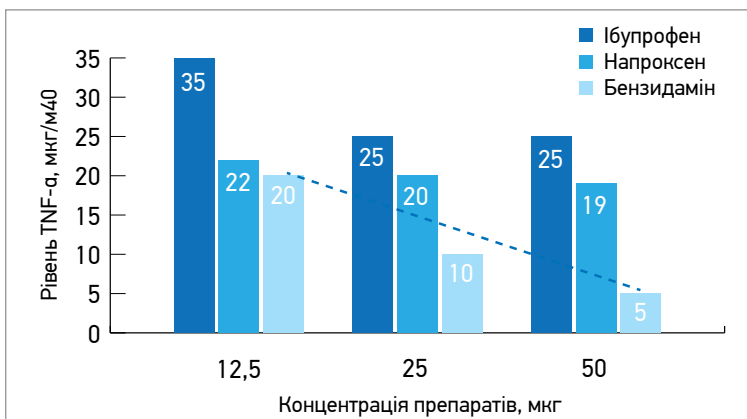


Рис. 10. Вплив різних НПЗЗ на синтез прозапального цитокіна TNF-α в мононуклеарних клітинах (Griswold D.E. et al., 1993)

терапія нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) протягом 2-3 днів (рис. 7) [8].

Здебільшого лікування може бути на 100% ефективним за рахунок призначення місцевого лікування із застосуванням знеболювальних симптоматичних та антисептичних засобів.

Для знищення шкідливої мікрофлори широко використовуються антисептики.

Золотим стандартом антисептичної терапії є хлоргексидин [11] – молекула, внесена до Переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я як найважливіша діюча речовина, необхідна для базової медичної допомоги; входить до міжнародних протоколів лікування COVID-19 [1]. Незважаючи на >60-річний період активного застосування антисептика в клінічній практиці, повідомлення про наявність резистентності до хлоргексидину відсутні [2].

Хлоргексидин чинить противірусну (вірус простого герпесу, ВІЛ, вірус грипу [3], SARS-CoV-2 [4] тощо), бактерицидну дію щодо грампозитивних (*Micrococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Clostridium spp.*, *Corynebacterium spp.*) і грамнегативних бактерій [5], мікробних спор, грибів, найпростіших. Він зберігає активність у присутності крові, гною та слини [2].

Противірусна дія хлоргексидину обумовлена інактивацією оболонкових вірусів шляхом дестабілізації (лізису) ліпідної оболонки. Він зв'язується з ліпідами вірусної мембрани, що зумовлює її набухання, потоншення біошару, виникнення пор у вірусній мембрані, деформацію оболонки та загибель вірусу [4]. Під час потрапляння до клітини вірус має завершити свій життєвий цикл виходом безлічі вірусних копій назовні, які дезактивуються хлоргексидином (рис. 8).

Хлоргексидин чинить бактерицидну дію. Хлоргексидин – катіонний бігуанідний антисептик. Бактерицидний ефект є результатом зв'язування цього катіона з негативно зарядженими стінками бактеріальних клітин. Молекула хлоргексидину несе потужний позитивний заряд, отже, абсорбується на негативно заряджених ділянках бактеріальної клітинної стінки. Абсорбція є специфічною та локалізується на спеціальних фосфатовмісних ділянках бактеріальної стінки. Це порушує цілісність клітинної мембрани, а також зумовлює підвищену проникність. Під час взаємодії з фосфатними групами на поверхні клітини молекула хлоргексидину спричиняє зміщення осмотичної рівноваги, порушення цілісності та загибель клітини [5] (рис. 9).

Завдяки цій властивості хлоргексидин став золотим стандартом антисептичної дії, де продемонстрував відмінні результати при лікуванні захворювань горла, як-от тонзиліти чи фарингіти, гінгівіти, стоматити, афт, пародонтити, альвеоліти [5]. З огляду на те, що більшість інтраоральних поверхонь заряджені негативно, хлоргексидин має переваги в застосуванні, оскільки добре розподіляється в ротовій порожнині й зберігається в достатній концентрації протягом

тривалого часу, що також підвищує швидкість загоювання [2]. Також важливо зазначити, що для ефективного антисептичного ефекту концентрація хлоргексидину повинна бути не менше ніж 0,12%.

Хлоргексидин (концентрація не менше 0,12%) чинить противірусний та бактерицидний ефекти, діє проти мікробних спор, грибів, найпростіших.

Важливими в лікуванні болю в горлі, крім впливу на етіологічний фактор, є боротьба із запаленням та усунення болювого синдрому.

Високий рівень доказовості мають саме НПЗЗ (клінічні рекомендації з лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів Американського товариства інфекційних хвороб).

Бензидаміну гідрохлорид – це місцевий НПЗЗ, завдяки механізму дії, відмінному від класичних НПЗЗ, він краще пригнічує синтез протизапальних цитокінів порівняно з класичними НПЗЗ [12] та чинить протизапальну, знеболювальну, антиексудативну дію; при місцевому застосуванні має анестезуючий ефект на слизову оболонку ротової порожнини [2].

Бензидамін усуває запалення на початковому етапі розвитку (на етапі активації протеїна MAP-кінази) [13] за рахунок зниження синтезу простагландинів і прозапальних цитокінів. Клінічно це проявляється в скороченні тривалості гострого процесу та настанні фази відновлення. На відміну від інших НПЗЗ, бензидамін належить до так званих цитокінових НПЗЗ, оскільки знижує синтез прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1, TNF-α – фактора некрозу пухлини; рис. 10) [13]. Клінічно це виражається в зниженні ризику тривалішого перебігу захворювання та переходу в хронічну форму.

Бензидамін має протинабрякову дію за рахунок зменшення проникності капілярів; блокує синтез та інактивує вивільнення брадикініну, гістаміну та ін. [15]. Зменшуючи розвиток набряку та інших ознак запалення, бензидамін забезпечує адекватну мікроциркуляцію і трофіку тканин. Клінічно це означає відновлення нормального відтоку просвіту лакун (мигдаликів). Бензидамін має високу ліпофільність і на відміну від більшості інших НПЗЗ, є слабкою основою, швидше проникає в запальні тканини.

Бензидамін має місцевоанестезуючу дію, яка обумовлена тим, що молекула бензидаміну за структурою схожа на таку молекул місцевих анестетиків, зокрема тетракаїну, а також має 50% його місцевоанестезуючої дії [7] (рис. 11). Це зумовлює швидке полегшення болю, яке настає одразу при нанесенні на слизову оболонку ротової порожнини та горла і триває щонайменше 1,5 год [10]. За місцевого використання зменшуються набряк слизової оболонки, гіперсекреція слизу, проникність судинної стінки, біль (у т. ч. післяопераційний) у горлі, знижується ризик бактеріальних ускладнень, а також зменшується набряк, відновлюється трофіка лакун мигдаликів.

Бензидамін має високий профіль безпеки та ефективності (на відміну від інших НПЗЗ) і входить до уніфікованого клінічного протоколу

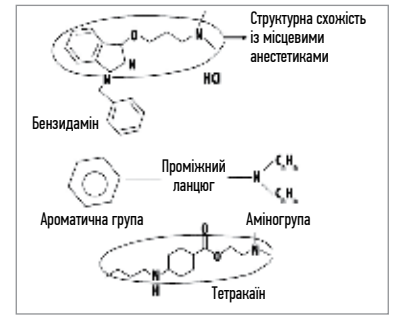


Рис. 11. Структурна схожість молекули бензидаміну з молекулами місцевих анестетиків

первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України «Тонзиліт» (2021) [8].

Особливе значення для оториноларинголога має післяопераційне знеболення. Нерідко ця проблема зустрічається і в практиці сімейних лікарів, коли доводиться вести пацієнтів після тонзилектомії, лікування паратонзиллярного абсцесу тощо. Курація раннього післяопераційного періоду після хірургічних втручань на лімфоїдному кільці глотки полягає у максимально швидкому усуненні болювого синдрому та запальних проявів, а також у попередженні мікробної контамінації післяопераційної рани.

Бензидамін має протизапальну, знеболювальну та протинабрякову дію.

Що стосується способу введення ліків на поверхню глотки, мигдаликів і ротової порожнини, то ефективнішими є спреї. При застосуванні спрею за лічені секунди відбувається однорідне швидке розпилення дрібних частинок із вивільненням достатньої концентрації активних речовин безпосередньо на запалену ділянку, що забезпечує швидку (через 3-5 хв) і тривалу лікувальну дію. Натомість при застосуванні таблеток/льодяників для забезпечення лікувального ефекту необхідна довготривала експозиція діючих речовин на запальній ділянці, для цього необхідно утримуватися від прийому їжі та рідини 1-2 години [9], що не завжди є зручним для пацієнта.

Саме тому в реальній клінічній практиці для ефективного лікування болю в горлі та ротовій порожнині потрібен препарат, який діє від етіології (вплив на збудника захворювання) до патології (усунення запалення, болю) та буде попереджати ускладнення. Таким критерієм відповідає інноваційний препарат Хелпекс® ЛАР від компанії «Мові Хелс» (комбінація хлоргексидину 0,12% та місцевого НПЗЗ бензидаміну 0,15%), що застосовується при запальних та інфекційних захворюваннях ротової порожнини і горла, таких як: фарингіт, тонзиліт, гінгівіт, стоматит, афти, а також до та після стоматологічних втручань. Комплексна дія бензидаміну та хлоргексидину на основні ланки ушкоджувального процесу (противірусна, фунгіцидна, антибактеріальна, місцевоанестезуюча, протизапальна, знеболювальна, протинабрякова та регенерувальна) дозволяє успішно застосовувати Хелпекс® ЛАР для ефективного місцевого лікування в ЛОР-практиці та сімейній медицині.

Список літератури знаходиться в редакції.

Сучасні аспекти діагностики та лікування риніту

Продовження. Початок на стор. 47.

Основою діагностики АР є опитування, доповнене оглядом і результатом шкірного прик-тесту, даними про наявність специфічного IgE в сироватці крові та позитивним результатом інтраназального провокаційного тесту на алерген, при цьому співбесіда має узгоджуватися з результатами додаткових тестів.

Симптоми, що свідчать про АР: ≥ 2 з нижченаведених симптомів тривають ≈ 1 год/день – водянисті виділення з носа, чхання (часто уривчасте), закладеність носа, свербіж у носі (при цьому симптоми мають бути двобічними). Додаткові ознаки АР: кон'юнктивіт, сезонність симптомів, одночасне існування АА. Симптоми, зазвичай не пов'язані з АР: усі назальні симптоми однібічні, ізольована закладеність носа, слизово-гнійні виділення з носа, посилений відтік секрету задньою стінкою горла, часто рецидивувальна кровотеча з носа, біль, аносмія (якщо немає інших типових симптомів АР).

Лікування АР симптоматичне. Практика показує, що АГП із широким спектром протизапальних / протиалергічних властивостей забезпечуватимуть краще полегшення симптомів за таких станів, як АР (і хронічна кропив'янка). Альтернативою інтраназальному кортикостероїду в лікуванні набряку слизової оболонки носа при АР у певній групі хворих може бути розробка препаратів, що впливають на фактор активації тромбоцитів (ФАТ).

Клінічні дослідження продемонстрували, що такі препарати, як рупатадин, є сильним селективним антагоністом рецепторів гістаміну H_1 , який, на відміну від інших АГП, також пригнічує ФАТ-рецептори. Проте слід пам'ятати, що згідно з міжнародними рекомендаціями, більшість пацієнтів з АР потребують у своїй терапії інтраназальних кортикостероїдів або комбінованих препаратів.



Завідувачка кафедри отоларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олія Валеріївна Деева виступила з доповіддю «Риногенний головний біль при риносинуситі: нова проблема – відомі рішення».

– Головний біль і риносинусит – 2 найпоширеніші причини звернення пацієнтів до лікарів, причому

в ≈ 2 із 10 пацієнтів ці стани зустрічаються одночасно. Риносинусит – розповсюджене захворювання в більшості країн світу; щороку хворіє 6-15% населення, що зумовлює значне навантаження на суспільство щодо потреби в медичній допомозі та зниження продуктивності праці. У США щороку фіксують ≈ 20 млн випадків рецидивувального ГРС.

Однією з ключових причин вторинного головного болю є риногенні головні болі, які найчастіше спостерігаються при риносинуситах. Як діагностичну групу включають головний біль, спричинений гострим, хронічним (ХРС) або рецидивувальним риносинуситом чи іншою синоназальною патологією, яка спричиняє головний біль (наприклад, точки контакту слизової оболонки). Якщо головний біль має риногенне походження, лікарі загальної практики, отоларингологи та неврологи часто використовують діагноз «синоназальний головний біль».

Найпоширенішими видами головного болю є мігрень (сильний пульсувальний біль в одній ділянці голови), біль, пов'язаний з гіпертонією (тяжкий пульсувальний біль зазвичай у ділянці потилиці), біль, пов'язаний зі стресом (тривалий біль, що «стискає» голову як обруч), біль за грипу та ГРВІ (локальний біль у ділянці надбрівних дуг, скронь і чола), біль при остеохондрозі (різкий біль під час руху в потиличній ділянці та біля скронь).

У 1988 році Стаммбергер і Вольф припустили, що головні болі риногенного походження були спричинені іррадіацією болю через інтенсивний і постійний контакт між слизовими оболонками носа, а також гіпоксією приносних пазух через погану або відсутність вентиляції унаслідок обструкції (набряку при ГРС, тиску, спричиненим проліферацією носових поліпів чи наповнення екссудативним вмістом пазухи). Крім того, потенційний механізм виникнення головного болю в контактній точці слизової оболонки припускає, що імпульси аксональних рефлекторних дуг генеруються за стимуляції між двома поверхнями слизової оболонки всередині носа чи приносних пазух. Цей рефлекс спричиняє вивільнення субстанції P, вазодилатаційного нейропептиду, який міститься в немієлінізованих нервових волокнах групи C (Bernichi J.V. et al., 2021).

Згідно з ICHD-3 (2018), діагностичними критеріями риногенного головного болю є:

- 1) будь-який головний біль, що відповідає критерію, наведеному в пункті 3;
- 2) клінічні, назальні ендоскопічні та/або візуалізаційні докази поточної чи минулої інфекції або іншого запального процесу в порожнині носа чи приносних пазух;
- 3) докази причинно-наслідкового зв'язку, підтверджені щонайменше двома показниками з таких:
 - головний біль розвинувся у часовій залежності від початку риносинуситу;
 - головний біль посилюється і слабшає паралельно зі ступенем закладеності носа або іншими симптомами ХРС;
 - головний біль посилюється під час натискання на зони проекції приносних синусів;
 - при однібічному риносинуситі головний біль локалізується іпсилатерально від ураженого синуса.
- 4) не пояснюється іншим діагнозом ICHD-3.

Варто зауважити, що головний біль, спричинений риносинуситом, не є типовою причиною головного болю. Більшість пацієнтів із головним болем у ділянках проекції основної та решітчастих пазух, за даними досліджень, мають мігрень, при цьому риносинусит і первинні головні болі (мігрень) можуть виникати одночасно. Головний біль за риносинуситу частіше має двобічний і напружений характер, однак інколи характер больових відчуттів може варіюватися, що залежить від індивідуальних порогів чутливості пацієнта. Для достовірного визначення риногенного походження болю доцільно керуватися критеріями ICHD-3.

Інша доповідь, з якою виступила професор Деева, була присвячена ХРС і питанням безпечної протизапальної терапії.

– ХРС із назальними поліпами (ХРСзНП) – хронічний запальний стан, пов'язаний зі значною захворюваністю. За оцінками, ХРСзНП уражає 1-4% загальної популяції та 25-30% пацієнтів із загальної кількості ХРС. ХРСзНП може спричинити довготривалі симптоми, як-от закладеність носа, постназальне затікання, втрата нюху та виділення, що негативно впливають на якість життя пацієнтів. Поліпи частіше виникають у чоловіків, проте перебіг ХРСзНП є тяжчим у жінок. Середній вік пацієнта із ХРСзНП складає 42 роки (зазвичай діагностується у віці від 40 до 60 років) (Chen S. et al., 2020).

Згідно з визначенням EPOS (2020), ХРС – це запалення слизової оболонки носа та приносних синусів із наявністю ≥ 2 таких симптомів, як закладеність носа, виділення з носа, тиск / біль в обличчі, гіпо-, аносмія, а також із тривалістю ≥ 12 тиж.

Назальні поліпи – незлоякісні утворення, що ростуть зі слизової оболонки носа та приносних синусів; можуть бути асоційовані з алергією, бронхіальною астмою, інфекцією – грибовою чи бактеріальною (64% пацієнтів із ХРСзНП при бактеріологічних дослідженнях мали колонії золотистого стафілокока), муковісцидозом, чутливістю до аспірину.

Необхідно зауважити, що в 15-50% пацієнтів із ХРС зустрічається сімейний анамнез. У пробандів, які страждають на це захворювання, родичі I ступеня в 4,1 раза частіше (порівняно з контрольною групою) мали проблему формування назальних поліпів, родичі II ступеня – у 3,3 раза. Наявність хворого члена сім'ї збільшує ризик розвитку захворювання в 5 разів порівняно з населенням загалом.

ХРС – поліетіологічне захворювання, яке насамперед потребує якісної диференційної діагностики, оскільки наявність поліпів може маскувати низку інших захворювань.

Під час діагностики ХРСзНП як первинний огляд для ідентифікації поліпів носової порожнини використовується передня риноскопія. Проте слід розуміти, що дані передньої риноскопії не завжди є достатньо інформативними (можна оцінити лише наявність великих поліпів у пацієнтів із ХРСзНП).

Методом вибору є комп'ютерна томографія (КТ), що зазвичай використовується для візуалізації приносних синусів, але не є первинним кроком у діагностиці; має застосовуватися при однібічному ураженні та симптомах або за інших несприятливих ознак. КТ забезпечує виявлення поліпів і набряку слизової оболонки остіомеатального комплексу та дозволяє спланувати хірургічне втручання. В разі однібічного ураження, появи ускладнень або за підозри на злоякісні новоутворення може використовуватися магнітно-резонансна томографія.

Ведення пацієнта із ХРС залежить від тяжкості захворювання та наявності поліпів. Ключовим компонентом у розробці керівних принципів клінічної практики для реалізації настанов EPOS (2020) є участь пацієнта. Для покращення якості лікування важливо пояснювати хворому

доступною для нього мовою цілі терапії та те, як забезпечується подальший контроль симптомів захворювання самим пацієнтом (уникання застосування антибіотиків, уникання провокувальних факторів тощо). При правильному мотивуванні пацієнта та навчанні якість його життя буде значно зростати.

Первинну терапію, згідно з рекомендаціями EPOS (2020), необхідно розпочинати із сольових розчинів і топічних кортикостероїдів. За потреби використовуються антибіотики, проведення десенсибілізації до аспірину, біологічне лікування (анти-IgE, -IL5, -IL4, -IL13 тощо), мукоактивні речовини, антигістаміни, деконгестанти, фітотерапія. Для лікування пацієнтів із ХРС, які не реагують на медикаментозне лікування, здійснюється хірургічне втручання. Для реабілітації хворих після FESS доцільно призначити НПЗП, що дозволить зменшити больові відчуття в післяопераційний період.



Керівник ДНВЦ ендоскопічної риноларингології та міського фоніатричного центру, доцент кафедри отоларингології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Богдан Назарович Біль виступив із доповіддю «Роль АР у пацієнтів із ХРС».

– Поширеність АР у всьому світі складає 10-40% (5-22% у США); до-

сягає піків у дитинстві та підлітковому віці, але мінімуму в літніх людей. Прямі витрати на лікування АР становлять 5,9-7,9 млрд дол./рік, непрямі – 3,4 млрд дол./рік (США).

Поширеність АР у пацієнтів із ХРС – 5-15% (як в Європі, так і в США). У США поширеність ХРС збільшується з віком (2,7% у групі 20-29 років, 6,6% – у групі 50-59 років), після 60 років вирівнюється до 4,7%. У Канаді поширеність АР із ХРС складає 3,4% у чоловіків і 5,7% у жінок. Витрати на ХРС – 8,6 млрд дол./рік (США).

Алергічне запалення при АР є результатом дії алерген-специфічного IgE. Алергічна запальна реакція опосередковується запальною відповіддю 2 типу. В пацієнта з АР вдихуваний алерген активує назальні дендритні клітини чи інші антигенпрезентувальні клітини. Еозинофіли, макрофаги, В-лімфоцити та мастоцити, які беруть участь у цьому процесі, активують Т-хелпери.

ХРС без назального поліпозу та ХРСзНП можна диференціювати на основі різних цитокинових шляхів, залучених до запалення. ХРСзНП найчастіше опосередковується запальною відповіддю 2 типу за участю еозинофілів і цитокинів (IL-4, IL-5, IL-13). ХРС без назального поліпозу зазвичай характеризується запаленням типу 1, при цьому нейтрофіли є звичайним типом клітин і вивільняють цитокіни, як-от γ -інтерферон.

Тригерами запалення при АР є алергени, за ХРС – бактерії, грибки, алергени, віруси та токсини навколишнього середовища. На молекулярному рівні процеси алергічного запалення (наприклад, бронхіальна астма) та запалення при ХРСзНП майже ідентичні й опосередковані одними і тими самими інформаційними молекулами.

Одним із основних прозапальних медіаторів за риніту є ФАТ, який має такі патофізіологічні ефекти:

- підвищує судинну проникність, що посилює набряк;
- підвищує чутливість тканин до гістаміну та брадікініну, що посилює їхні симптоми;
- зв'язується із ФАТ-рецепторами, які експресуються на мастоцитах, що сприяє їхній дегрануляції, запуску процесу запалення;
- підвищує синтез гістаміну (та стимулює його ефекти);
- залучає та активує гранулоцити та моноцити – підтримує запалення.

Оскільки механізми виникнення запалення при АР і ХРСзНП схожі, то й прояви запалення також є дещо схожими; в разі АР – свербіж у носі, чхання, ринорея, закладеність носа (яка є прямим наслідком як дії ФАТ, так і активації синтезу гістаміну, чутливості тканин до нього), очні та загальні симптоми; при ХРСзНП – обструкція, закладеність носа, постназальне затікання (часто слизово-гнійне), біль у ділянці обличчя або тиск, головний біль, погіршення / втрата нюху, віддалені симптоми (біль у горлі, дистонія, кашель), загальні симптоми.

Симптоми пізньої фази запалення (закладеність носа, яка є одним із провідних симптомів як АР, так і ХРС), окрім дії гістаміну, опосередковуються непрямою дією ФАТ і активацією ФАТ-рецепторів.

Підготував **Олександр Соловійов**

Динамічний ринок, у т. ч. цифровізація, нав'язана жорстка конкуренція — значна небезпека для мислення фармацевта, охорони здоров'я і національної безпеки держави



Г.М. Мельник

В умовах жорстокої війни соціально-відповідальні фармацевтичні компанії намагаються допомагати населенню, адже динамічний ринок, реформи в галузі охорони здоров'я, зокрема і в фармації, жорстка конкуренція на ринку становлять значну небезпеку для здоров'я населення, мислення фармацевта, а отже, й національної безпеки держави. Відколи Україна стала кандидатом в ЄС, відповідність вітчизняного законодавства європейським стандартам набула особливого значення. Однак реформи необхідно запроваджувати обережно та без поспіху, крім того, існує потреба встановити перехідний період строком 3-5 років.

Коли я, фармацевт із великим стажем практичної та викладацької роботи, а також підприємницької діяльності, знаходжу у Вікіпедії визначення поняття «охорона здоров'я», читаю таке: «це галузь діяльності держави, це ключовий елемент національної безпеки». Щодо цього я маю певні думки. Дуже добре, що держава дбає про здоров'я нації, вважаючи, що здоров'я – це суперважливе поняття, ключовий елемент національної безпеки. Це продемонстрували наші медичні працівники, фармацевтична служба країни, які з першого дня війни стали на захист здоров'я, а дуже часто – і життя українців. Але я не зовсім погоджуюся з поняттям «елемент національної безпеки», тому що охорона здоров'я кожної людини є найвищою цінністю. І, мабуть, гуманітарні основи суспільства, основи віри людини в Бога, його допомогу трошки не збігаються із цим поняттям.

Але термінологічні підходи дуже несуттєві в такій справі. Головне, щоб людина розуміла: держава турбується про її життя, робить все, аби «надламане» життя в умовах війни, нерідко скалічене (в прямому сенсі слова), стало трошки легшим у такі складні дні для кожного.

Варто розуміти, що навколишній гармонійний світ (до якого ми всі прагнемо) – це результат любові, віри, надії, співдії людських чеснот. Мир надає людині балансу, гармонії, украй необхідної для творчості, натхнення і зцілення. Ми всі знаємо, що мир і здоров'я знаходяться в одній площині життя та добра, а хвороба й смерть – у площині зла. Саме тому знайти моральний баланс під час дуже складного військового та фінансового стану в нашій державі – це одне з головних завдань не лише для держави, а й людей, які за своїм фахом повинні нести віру про те, що в нашій країні настане мир і відновиться стабільність.

Медичним працівникам і фармацевтам дуже важливо культивувати, розвивати в собі певні чесноти, щоб бути носієм добротності та злагоди, ділитися з людьми власним відчуттям навколишнього світу, а також професійними знаннями, щоб знаходитися в площині життя і добра. Це все допоможе нашій нації прийти до зцілення у фізичному та моральному сенсі, покращити якість життя як нині, так і в майбутньому, здійснити відродження України в нелегкі післявоєнні часи.

Необхідно розуміти, що фармація – це галузь охорони здоров'я, яка дуже залежна від фінансових можливостей населення. Завдання держави за неможливості фінансово підтримати певні верстви населення в питаннях охорони здоров'я – не створювати нових перепон у цій важливій справі. Наведу декілька прикладів.

Відколи ЄС надав Україні статус кандидата, відповідність вітчизняного законодавства європейським стандартам набула особливого значення. Проводиться селфскринінг українського законодавства з його поступовим приведенням до нормативно-правових актів ЄС у сфері лікарських засобів.

Однак у державі ще залишилася корупція, відбуваються такі речі, коли декларується одне, а насправді здійснюється зовсім інше. Шлях до членства в ЄС лежить через реформи. Тут існує багато викликів і можливостей, адже дуже важливою є виважена послідовність дій, пов'язана з веденням бізнесу, на користь пацієнта. В нещодавно ухваленому Законі України «Про лікарські засоби», що мав би набрати чинності з 2028 року, виявляється, не закладено централізованих / децентралізованих процедур допуску лікарських засобів. Саме тому це буде наступний етап [6]. Цей документ потрібно дуже серйозно допрацювати, тому що нині вкрай важливо зважати на такі питання, як якість, ефективність, біобезпека медичної та фармацевтичної допомоги. Наразі Україна катастрофічно втрачає своїх людей і не лише на полі бою.

Українцям надзвичайно потрібні сучасні інноваційні підходи до лікування та новітні ліки. ЄС вимагає аналізу ринку генеричних препаратів, за результатами якого потрібно або осучаснити реєстраційне досьє, або зняти певні ліки з реєстру. І це вкрай важливо, тому що в такому разі ми точно знатимемо, що в Україні лікарські засоби матимуть доведену ефективність. Натомість за відсутності відповідних критеріїв оцінки праці медичних (фармацевтичних) працівників, ефективності лікування й ліків в Україні процвітає ринок генеричних лікарських засобів із недоведеною ефективністю, які є складовою неінноваційного підходу в лікуванні [4]. Новий Регламент ЄС у сфері регулювання клінічних досліджень має одну з найважливіших цілей – прискорення впровадження в практику інноваційних препаратів. Це здійснюється завдяки певній дерегуляції у сфері клінічних досліджень, а також спрощенню процедур і використанню інновацій під час проведення таких досліджень.

У цьому сенсі Україна через низку обставин пасе задніх. Натомість маркетинг на користь генериків і дієтичних добавок низької якості – типове явище вітчизняної фармації. Крім того, до позитивної державної програми, як-от «Доступні ліки», входять здебільшого генерики.

Сучасна аптечна практика в ЄС ставить нові завдання для фармацевта. Фахівець повинен володіти знаннями не тільки із продажу (розповсюдження)

лікарських засобів, а й з виготовлення ліків, інформацією щодо біобезпеки та здійснення ефективного лікування [5].

Дуже показовим моментом непослідовності дій при реформуванні системи охорони здоров'я, як на мене, було поспішне введення електронних рецептів без реєстрації фармацевтів в електронному реєстрі НСЗУ. Результатом стали великі черги в аптеках по всій Україні.

Чим можна пояснити такі поспішні дії? Адже не потрібно нічого придумувати. Приклад країн Європи, зокрема сусідньої Польщі, де фармацевтам дозволяється виписувати в електронній базі рецепти в разі загрозливих для пацієнта випадків, а також для себе і своєї сім'ї, як перестраховання від загрозливих для життя випадків є позитивним. Можливо, це пов'язано не з недовірою до медичних працівників, у т. ч. і до фармацевтів, а насамперед із потребою бюджетних асигнувань аптек, які беруть участь у програмі «Доступні ліки».

На мою думку, суттєвими недоліками організації фармації останніми роками є:

- ✓ розбалансована система фармацевтичної допомоги, де основний критерій – вартість чеку;
- ✓ відсутність реєстрів фармацевтів;
- ✓ наявність заочної форми навчання;
- ✓ відсутність публічної довіри до фармацевтів як працівників охорони здоров'я;
- ✓ обмежений допуск до інформації щодо біобезпеки й ефективності ліків;
- ✓ конкуренція між аптеками, розташованими «двері в двері»;
- ✓ попит на фахівців будь-якої кваліфікації, аби вміли відпускати маркетингові препарати;
- ✓ нехтування всіма правилами етики.

Все це завдає значної шкоди мисленню фармацевта, не дає сформуватися цілісному підходу до проблем пацієнта, тому створення електронної системи охорони здоров'я в Україні, її цифрова трансформація потребують координованих зусиль різних ланок охорони здоров'я. Головне завдання в сучасний складний воєнний час – не нашкодити функціонуальній системі охорони здоров'я [3].

Електронна система охорони здоров'я в Україні, цифрова трансформація системи охорони здоров'я – сучасний інструмент у медицині, важливий крок у майбутнє. Так вважали його розробники. На їхню думку, такий крок допоміг забезпечити прозорість фінансування системи охорони здоров'я, надати можливість працювати без паперів, створити умови поступового переходу на електронний облік (е-рецепт, е-картка) [1].

Дійсно, такі кроки допоможуть сформувати бізнес-середовище як для охорони здоров'я, так і для нових електронних сервісів, а також створити умови з метою надання простору для інновацій, розвитку як медичного і фармацевтичного бізнесу, так і IT-ринку в охороні здоров'я. **Але в багатьох фармацевтів, лікарів-практиків склалося перше враження, що саме медичний IT-ринок виграє від запровадженої в Україні обов'язкової наявності електронного рецепта [3].**

І до війни були такі плани. Вони частково здійснилися щодо фармацевтичного обслуговування населення, особливо в довоєнний час. Теоретично всі розуміють, що під час війни можливість працювати без паперів дуже допомогла б лікарям, фармацевтам, а насамперед – населенню. Пригадайте перші місяці війни. В медичних працівників була можливість отримати інформацію про хворого в електронному вигляді, надати безкоштовний рецепт на життєво важливі ліки, довідатися про щеплення дитини, в т. ч. і в маленьких переселенців, котрі виїхали за кордон. Це певне досягнення цифрової трансформації у системі охорони здоров'я в період війни [1].

Ми всі пам'ятаємо, що з 2016 року реформа здоров'я в Україні запроваджувалася непросто. Одні з головних її напрямів: забезпечення прозорості фінансування системи охорони здоров'я, надання можливості працювати без паперів, поступовий перехід на електронний облік (е-рецепт, е-картка) [5]. Це було до початку широкомасштабної агресії.

Але цифровізація в медицині (особливо у фармації) має певні негативні наслідки. Прикладом, не виключено, що проблема з інтернет-зв'язком, що спостерігалася взимку 2022-2023 рр., триватиме ще певний час. Це є однією із провідних проблем упровадження цифровізації у медицині на сьогодні. В багатьох людей (особливо літнього віку) і зараз відсутні сучасні гаджети та навички роботи з ними. Відбувається певне постаріння медичного та фармацевтичного персоналу, особливо в аптеках, які знаходяться в регіонах, де тривають або були воєнні дії. Отже, збільшився відсоток фахівців аптечної справи дорослішого віку, яким непросто перейти на нову систему. Це стосується не лише фармацевтів, а й медичного персоналу первинної ланки охорони здоров'я. Пацієнти поліклінік і лікарень, клієнти аптек губляться від такої незвичної для них системи електронного контакту: лікар – пацієнт – фармацевт. Це створює у пацієнтів певні складнощі, отже, неможливість та небажання виконувати призначення лікаря. Саме тому люди займаються самолікуванням [3]. З метою приведення фармацевтичної діяльності в аптечних закладах до відповідності з європейськими стандартами обов'язковим є певний перехідний період – 3-5 років. Такі кроки мають зробити всі учасники фармацевтичного ринку з виваженою послідовністю дій.

Водночас важливо в разі запровадження е-рецептів залишити ще на певний час і паперовий обіг рецептів. Повний перехід на електронний рецепт дозволить контролювати ринок, але й збільшить вартість кожного препарату на кожну транзакцію. Безумовно, стає зрозумілим, що від запровадження рецептурного відпуску ліків винятково за електронними рецептами у вигазі залишиться ІТ-ринок, крім того, фармакологічні монополії [3]. Як діяти в таких ситуаціях фармацевту?

Фармацевти (як і медичні працівники первинної ланки охорони здоров'я країни) взяли на себе додаткову (не зовсім типову для них) функцію. Фармацевт під час війни часто виконує роль психолога/психотерапевта не лише для старенької бабусі, а й молодій мамі, яка не знає, як викроїти зі свого невеликого бюджету гроші на ліки для хворої дитини. Це велике психологічне навантаження на фармацевта, адже зараз хворі частіше йдуть до аптек, а не до лікарів [2].

Коли людина приходить до аптеки, слід реалізувати завдання фармацевтичної опіки чи фармацевтичної допомоги. Виникає необхідність виявити симптоматику, яка може бути небезпечною для здоров'я, іноді – життя людини. Сформуванню не тільки в себе, а й у клієнта аптеки думку, що йому варто негайно звернутися до лікаря первинної ланки. Водночас фармацевту в такий непростий

час потрібно зорієнтуватися щодо того, як надати хворому симптоматичну фармакологічну допомогу, аби зменшити його страждання і допомогти поліпшити якість життя до того, як він потрапить до лікаря. Такі питання особливо важливі для фармацевтів тих регіонів, які суттєво постраждали від воєнних дій, а також для територій, що багато місяців були окуповані ворогом. Саме тому питання покращення умов роботи аптек, усієї фармацевтичної галузі в складний воєнний час (особливо в період післявоєнного відродження) є дуже актуальними.

Мислити та працювати в площині життя і добра – завдання кожного лікаря й фармацевта (особливо «коли в державі зло поширюється, мов пожежа»). Необхідно пам'ятати, що українська нація завжди була віруючою, тому для українців, окрім професійних чеснот, підтримання фінансової стабільності, дуже важливо не забувати і про Закони Божі, які повинні лежати в основі праці та мислення медичного й фармацевтичного працівника, адже закони (і людські, і Божі) не так важливо змінювати, як наповнювати.

Безумовно, професія накладає свій відбиток і на фінансовий стан, і на спосіб мислення, а мислення впливає на наше життя та на життя суспільства загалом. Охорона здоров'я, зцілення людини повинні бути ключовими моментами мислення фармацевта, його розуму, який, зберігаючи мир і чесноти, має перебувати в постійному пошуку інструментів для цього зцілення. Професійність спеціаліста, його позитивне мислення стає частиною добробуту суспільства. І лише в такий спосіб можна побудувати нормальну державу, де людське життя – найвища цінність та мірило людської цивілізації. Саме тому виконання Законів Божих і наповнення добром законів людських, у т. ч. і в професійній діяльності, робить працівників охорони здоров'я людьми, про яких усі говоритимуть: «люди з Богом у душі» [4].

Отже, варто зауважити, що дуже важливо не запроваджувати радикальних реформ під час війни, а також не робити цього відразу після такого важкого періоду в житті українського народу. Важливо поступово наповнювати, доповнювати, адаптувати, тому що під час війни відбувається переосмислення цінностей. Складно, не забуваючи про Закони Божі, бути людиною, за якою стоїть колектив, що має відповідні заохочення (заробітна плата, хоча і невеличкий, але соціальний пакет тощо).

Керівники аптечної системи різних рівнів – громадяни України; вони розуміють, що умови вступу до ЄС потребують певних кроків, у т. ч. і щодо організації, функціонування системи охорони здоров'я. Всі ми знаємо, що психологічне навантаження на населення є дуже потужним, а медики та фармацевти – перші особи (дуже часто), до яких звертаються морально і фізично перенапружені люди. Фармація – це галузь медицини, яка потребує постійного вміння «тримати планку» жорсткої конкуренції та менеджменту виживання в такий надскладний час.

Отже, виокремимо основні думки щодо складності нинішньої ситуації, котрі формують певні небезпеки в мисленні фармацевта:

Література

1. Горбунова Катерина. Е-рецепти на ліки: готовність № 1. Аптека online.ua, № 13 (1384), 2023. <https://www.apteka.ua/article/662226>.
2. Клімов О.І. Аптеки перетворилися на торгові точки? <https://thepharma.media/uk/business/27998-oleg-klimov> (31 січня 2022 р.).
3. Клімов О.І. Без системи підготовки високопрофесійних фармацевтичних кадрів еволюційні зміни з надання фармацевтичних послуг неможливі. Аптека online.ua, № 14 (1385), 2023. <https://www.apteka.ua/article/662860>.
4. Мельник Г.М. Що приховують від нас аптечні бренди? Буковинський журнал, 2017, № 4. – С. 205-209.
5. Мельник Г.М., Ярних Т.Г. Сучасний стан аптечного виробництва. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали ІV Міжнар. наук. – практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листопада 2019 р.: НФаУ, 2019, с. 127.
6. Нова редакція Закону України «Про лікарські засоби» № 2469-IX від 28.07.2022 р. <https://www.legalalliance.com.ua/publikacii/nova-redakcia-zakonu-ukraini-pro-likarski-zasobi-korotko-pro-golovne>.

- необхідно докладати всіх зусиль громадським організаціям, асоціаціям, фармацевтам різного рівня під час приведення системи охорони здоров'я до відповідності із законодавством ЄС для створення в Україні умов для доступу до ефективних клінічних досліджень;

- за основу в роботі лікаря, фармацевта треба взяти ширше впровадження новітніх лікарських засобів та інноваційних підходів до лікування;

- дуже актуальною є необхідність створення реєстру фармацевтичних працівників України, без якого неможливо цивілізовано працювати. Якщо Україна хоче стати членом ЄС, то як без цього провадити цивілізовану роботу?

- розробка та запровадження Національних стандартів з аптечної практики – це дієвий механізм формування мислення сучасного фармацевта;

- у формуванні правильного фармацевтичного мислення необхідно навести відповідний лад у системі «фармацевт (провізор) – асистент фармацевта (провізора)». Такі кроки стануть фактором мотивації для фармацевтичного працівника, щоб мати високий рівень кваліфікації, а також допоможе сформувати думку, що бути фаховим фармацевтом – це матеріально вигідно;

- зараз значно збільшилася частота професійного «вигорання» медиків і фармацевтів. І це є суттєвою загрозою для фармацевтичної галузі охорони здоров'я країни;

- під час війни активна цифровізація, швидке запровадження зазначеної реформи є навантаженням, спричиняє певні ризики, адже втрачаються надбання медицини, не виключено, що і в національному масштабі;

- швидка цифрова трансформація системи охорони здоров'я в період війни може збільшити значний нелегальний ринок ліків, який і без того існує в Україні. А це не лише несплачені податки, корупція, а й зіпсоване здоров'я сотень тисяч (навіть мільйонів) громадян;

- крім того, відбуваються перерозподіл грошових потоків, боротьба за інвестиції та їхні точки прикладання, значно зростає внутрішня конкуренція, що негативно віддзеркалюється на фармацевтичному ринку. Це може зумовити активне потрапляння низькоякісних медичних препаратів на фармацевтичний ринок України, зменшення вітчизняного ринку медичних препаратів, отже, й значне скорочення вітчизняного фармацевтичного виробництва, яке і так підірвано війною;

- виникла ситуація нав'язаної жорсткої конкуренції між комерційними підрозділами медицини, до яких насамперед належить аптечна система. Це становить значну небезпеку для мислення фармацевта. Ще раз підкреслимо, що все це впливає на збільшення частоти професійного «вигорання» медиків і фармацевтів.

Саме тому, на думку багатьох фахівців фармацевтичної галузі, доцільним є приведення фармацевтичної діяльності до відповідності з європейськими стандартами. Однак їх необхідно запроваджувати повільніше, встановити перехідний період на строк 3-5 років. Такий підхід має стати мотиваційним чинником для всіх учасників фармацевтичного ринку України.

Системи нагрівання тютюну і хронічне обструктивне захворювання легень:

огляд рецензованих публікацій

Приблизно 65 млн людей у всьому світі мають хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Цей загальний термін об'єднує групу прогресуючих захворювань, які перешкоджають проходженню повітря дихальними шляхами, як-от емфізема та хронічний бронхіт. Відомо, що куріння спричиняє 90% випадків ХОЗЛ. Шкідливі хімічні речовини, що утворюються під час спалювання тютюну, ушкоджують легені та дихальні шляхи. Альтернативні тютюнові вироби, в яких відсутній процес горіння, характеризуються меншим рівнем шкідливих компонентів. У цьому огляді узагальнено результати доклінічних, клінічних і популяційних досліджень, які показують можливі переваги для пацієнтів із ХОЗЛ за умови переходу із сигарет на системи нагрівання тютюну (СНТ).

ХОЗЛ є однією з основних причин захворюваності та смертності у світі, спричинених здебільшого курінням сигарет [1, 2], і з часом ситуація лише погіршується. ВООЗ називає її третьою ключовою причиною смерті після ішемічної хвороби серця та інсульту [3]. Ризик смертності через ХОЗЛ у 12-13 разів вищий серед курців сигарет [4] – близько 80-90% пацієнтів із ХОЗЛ курять або курили [5]. Щороку понад 3 млн смертей відбуваються через ХОЗЛ. Масштаби ХОЗЛ також впливають на систему охорони здоров'я в цілому, оскільки 1,5-6,8% витрат системи охорони здоров'я в світі припадає на захворювання, пов'язані з курінням, включаючи ХОЗЛ [6].

Хронічне обструктивне захворювання легень не є окремим захворюванням. Воно охоплює низку захворювань, котрі можна лікувати (але невиліковних), як-от хронічний бронхіт, емфізема, що характеризуються респіраторними симптомами, прогресувальним обмеженням повітряного потоку, отже, запаленням дихальних шляхів. Відповідно до рекомендацій Глобальної ініціативи із хронічної обструктивної хвороби легень [7], золотими стандартами для діагностики і відстеження прогресування захворювання є оцінка функції легень за допомогою спірометрії, наприклад об'єм форсованого видиху за 1 с і форсована життєва ємність легень. Однак вважається, що ХОЗЛ діагностується недостатньо. Багато курців, які не відповідають діагностичним критеріям, мають респіраторні симптоми без обструкції повітряного потоку [7].

Симптоми ХОЗЛ спричиняються та посилюються сигаретним димом [8], який провокує запалення й окислювальний стрес [9]. Немає сумніву, що припинення куріння – найкращий спосіб, щоб стримати прогресування захворювання у пацієнтів будь-якого віку. Більшість пацієнтів із ХОЗЛ є або були курцями, отже, вони мають власний досвід згубного впливу сигарет. Однак численні дослідження показали, що приблизно половина курців із ХОЗЛ намагалися кинути курити протягом останнього року [10-12]. На жаль, лише близько 20% пацієнтів із ХОЗЛ успішно позбуваються цієї звички протягом року [13]; в багатьох із часом спостерігається рецидив. З огляду на цей незначний відсоток додаткові підходи до зменшення шкоди від тютюну вкрай необхідні.

ХОЗЛ і сигаретний дим

Основною причиною захворювань і смертності, пов'язаних із курінням, є шкідливі та потенційно шкідливі речовини (ШППШР), які утворюються під час спалювання тютюну. Запалена сигарета вивільняє складну суміш надтонких твердих і газоподібних частинок, понад 6000 хімічних речовин, приблизно 100 з яких були визначені органами охорони здоров'я як ШППШР. До них належать частинки, окислювачі, поліциклічні ароматичні вуглеводні, акролеїн, бутадиєн, метали (наприклад, кадмій) і чадний газ (СО). Ці ШППШР відкладаються на всьому дихальному тракті, є токсичними для в'язкого респіраторного епітелію, спричиняють подразнення, окислювальний стрес, запалення і порушення механізмів захисту легень [9]. Їхня тривала присутність викликає зміни в дихальних шляхах і альвеолярних клітинах, впливає на функції тканин. Це негативно позначається на загальній легеневій функції, що зумовлює розвиток ХОЗЛ. Найпоширеніші симптоми – задишка, збільшення виділення мокротиння або слизу та хронічний кашель.

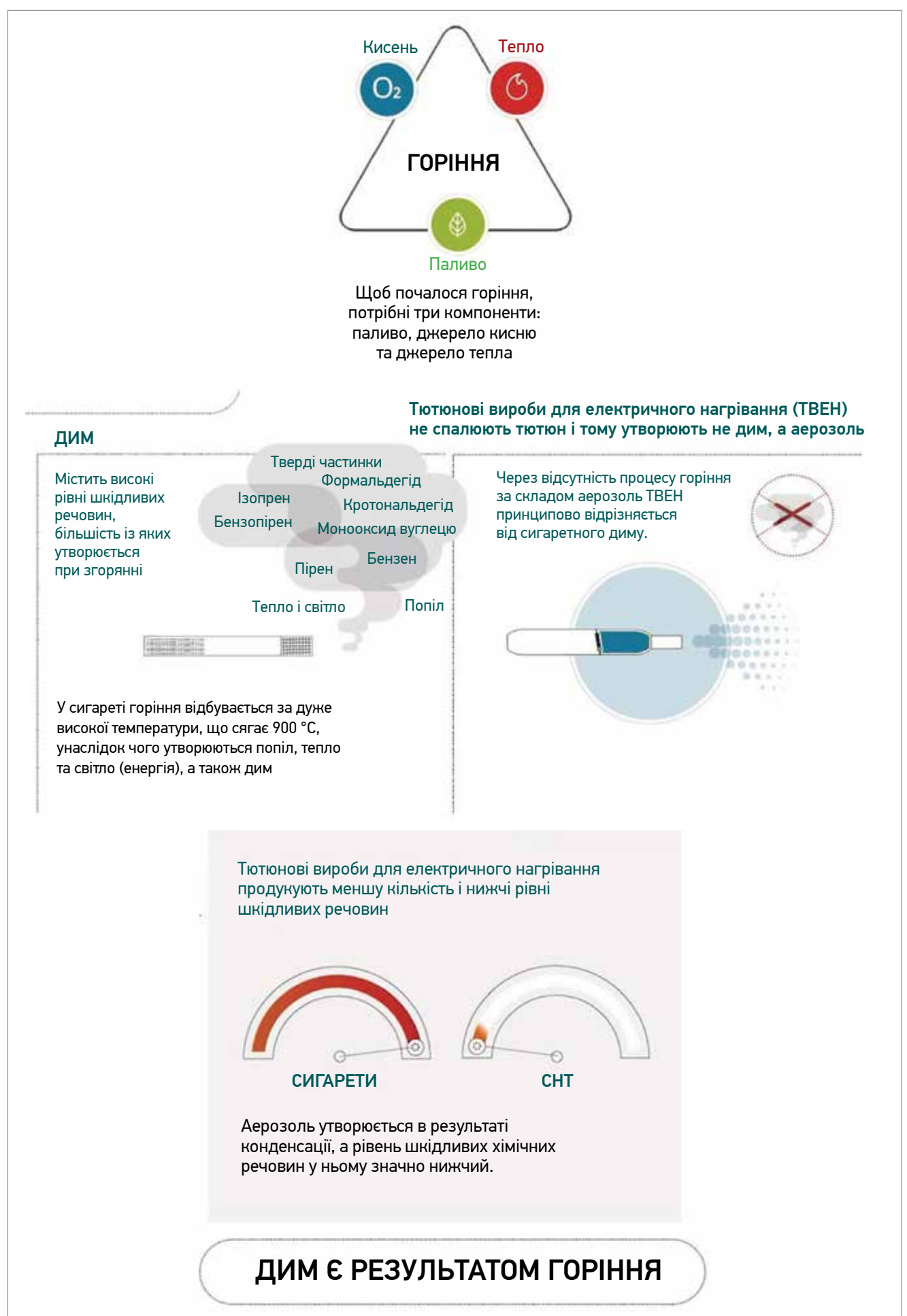


Рис. 1. Відмінності між сигаретним димом і нагрітим аерозолем тютюнового виробу

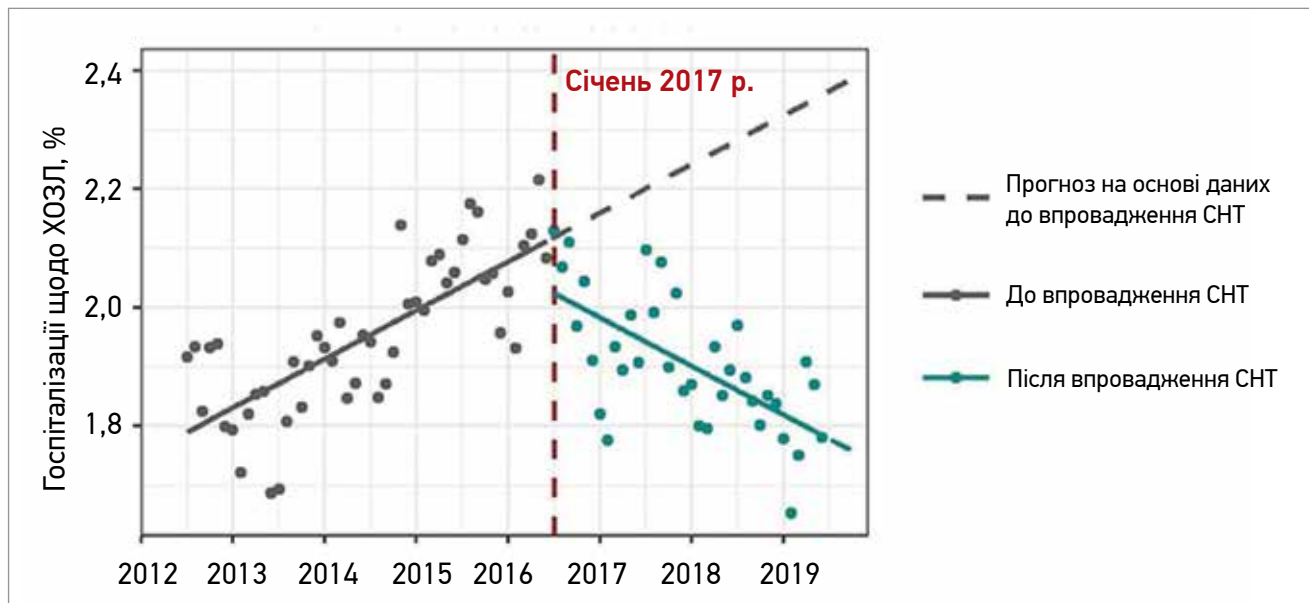


Рис. 2. Рівень госпіталізації з ХОЗЛ упродовж тривалого часу в Японії (дані отримано з бази даних Японського центру медичних даних, JMDC)

Бездимні продукти

Незважаючи на те, що найкращий спосіб зменшити ризики розвитку ХОЗЛ та інших захворювань, пов'язаних із курінням, – це повна відмова від тютюну, багато людей все одно хочуть вживати продукти зі схожими смаком, ритуалом і вмістом нікотину [14]. Науково-технічні досягнення сприяли розробці інноваційних бездимних продуктів, які потенційно можуть бути менш шкідливими, ніж продовження куріння сигарет. Найпопулярнішими бездимними продуктами є електронні сигарети та СНТ. Електронні сигарети працюють за принципом випаровування спеціального розчину під час вдихання, а в СНТ тютюн нагрівається (але не спалюється). У електронних сигаретах та СНТ відсутній процес горіння, при цьому вони забезпечують задовільні сенсорні відчуття для дорослих курців [15-17]. СНТ створює аерозоль шляхом нагрівання тютюну до температур, достатніх для вивільнення нікотину та ароматизаторів із тютюну (<350 °C). Цієї температури не достатньо, щоб розпочалося горіння тютюну як у звичайних сигаретах (400-800 °C) [18]. Отже, аерозоль СНТ містить менше шкідливих речовин і нижчі їхні рівні, ніж сигаретний дим (рис. 1) [19].

Підхід і мета цього огляду

Опубліковано чимало систематичних оглядів літератури та метааналізів щодо куріння і ХОЗЛ, що підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між звичкою і хворобою [13, 21-23]. Хоча дорослі курці все частіше використовують бездимні продукти, проведено менше досліджень СНТ порівняно з електронними сигаретами. Простий запит у PubMed за ключовими словами «електронна сигарета» дає 5495 результатів проти 180 на запит «тютюнові вироби з нагріванням».

Практично у жодному дослідженні не проаналізовані переваги зменшення шкоди для здоров'я людей із ХОЗЛ та іншими хронічними захворюваннями, які перейшли на бездимні продукти замість того, щоб продовжувати курити сигарети. Важливо розуміти, як такі альтернативи, як СНТ, можуть зменшити ризик для пацієнтів.

Цей огляд літератури містить три розділи. Перші два описують дослідження, які підтверджують зниження шкоди від СНТ на основі вимірювання рівнів ШППШР, а також стислий огляд доклінічних результатів. Ці публікації доповнюються посиланнями на рішення контролюючих органів. У третьому розділі розглянуто клінічні дані про вплив СНТ на рівні ШППШР і респіраторні захворювання, пов'язані з курінням.

Публікації було ідентифіковано в базах даних PubMed, Scopus, Embase, Google Scholar і SciFinder.

Огляд літератури

Рівні ШППШР

Відсутність горіння під час використання СНТ і той факт, що аерозоль СНТ не є димом, підтверджено провідними науковими експертами в галузі горіння, пожежної безпеки та термодімії з багатьох країн, включаючи Італію, Велику Британію, Японію, Польщу, США, Австралію, Німеччину, Швейцарію, а також незалежною дослідницькою організацією в Новій Зеландії [28].

СНТ створює аерозоль, який містить значно менше шкідливих речовин. Порівняно з димом від звичайної сигарети рівень канцерогенів групи 1, за класифікацією Міжнародної агенції з дослідження раку, в аерозолі СНТ знижується

в середньому на 95% [29, 30]. Порівняно із сигаретами СНТ також виділяє на 94% нижчі рівні вільних радикалів [31] і на 85% нижчі рівні реактивних форм кисню [32]. Бездимні продукти, включаючи електронні сигарети та СНТ, мали менший вплив на окислювальний стрес порівняно з курінням сигарет (проте необхідні додаткові дослідження для тривалої токсикологічної оцінки) [33].

Значне зниження ШППШР в аерозолі СНТ підтвердили різні органи охорони здоров'я та незалежні лабораторії в усьому світі. В квітні 2019 року Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) видало дозвіл на маркетинг [34] системи нагрівання тютюну на ринку США. У науковому огляді [35] FDA сказано, що аерозоль «містить менше токсичних речовин, ніж сигаретний дим; багато з ідентифікованих токсинів наявні на нижчому рівні, ніж у сигаретному димі. Наприклад, вплив СО внаслідок вживання цього продукту можна порівняти зі впливом із навколишнього середовища, а рівні ацролеїну та формальдегіду на 89-95% і 66-91% є нижчими, ніж у сигарет, відповідно». У липні 2020 року FDA дозволило маркетинг СНТ як тютюнового виробу з модифікованим ризиком із такою інформацією: система нагріває тютюн, але не спалює його; це значно зменшує виробництво ШППШР. Наукові дослідження показали, що повний перехід від звичайних сигарет на СНТ зменшує вплив ШППШР на користувача [36].

Федеральний інститут оцінки ризиків Німеччини також провів незалежний аналіз і виявив, що «рівень основних канцерогенів помітно знижений у викидах СНТ (під час нагрівання, а не згорання) порівняно зі звичайними тютюновими сигаретами» [37].

Інші опубліковані дослідження СНТ свідчать про зменшення кількості та рівнів ШППШР [38-42]. Це підтверджує заява Національної служби охорони здоров'я Англії [43].

Доклінічні дані

ХОЗЛ характеризується запаленням, ушкодженням і ремодельованням дихальних шляхів [1, 4]. Високі рівні ШППШР у сигаретному димі подразнюють легені, утворюють вільні радикали, стимулюють вироблення прозапальних хемокінів і цитокінів [10]. Декілька досліджень *in vivo* показали, що зниження впливу ШППШР після використання СНТ реалізується в нижчі рівні біомаркерів експозиції та значно менший біологічний вплив на дихальні шляхи гризунів [44-47]. Ці ефекти меншого впливу проявляються як менш виразні

порушення біологічних процесів, пов'язаних із ХОЗЛ (включаючи окислювальний стрес, запалення та апоптоз), менш важкі адаптаційні зміни дихальних тканин, відсутність альвеолярної деструкції (емфізема), зниження показників легеневої дисфункції [44, 47]. Емма та співавт. [33] нещодавно опублікували детальний огляд щодо того, як СНТ можуть впливати на окислювальний стрес. Вони дійшли висновку, що СНТ мають кращий профіль безпеки, ніж сигарети, але рекомендують проводити подальші триваліші дослідження [33].

Клінічні дані

Клінічні випробування СНТ за участю людей демонструють, що знижена експозиція ШППШР може менше впливати на здоров'я курців порівняно із продовженням куріння сигарет. Однак більшість досліджень зосереджено на вимірюванні біомаркерів впливу токсикантів або потенційної шкоди як параметрів, що опосередковано наближені до оцінки впливу на серцево-судинну, респіраторну захворюваність та рак [51]. Лише в декількох публікаціях описано фактичні обстеження функції легень у курців. Під час клінічного випробування в Японії здорові курці, які не хотіли кинути курити, перейшли з ментолових сигарет на ментолові СНТ протягом 5 днів у стаціонарі та 85 днів в амбулаторних умовах. У результаті можна було спостерігати покращення функції легень (вищий ОФВ1), схожі на показники в суб'єктів, які кинули курити взагалі [52]. Автори припустили, що це сталося через зменшення запалення в легенях після переходу із сигарет на СНТ. У 6-місячному клінічному дослідженні в США у курців, котрі відмовилися від сигарет і перейшли на СНТ, знизився рівень карбоксигемоглобіну, зменшилося запалення (знизилися кількість лейкоцитів) і виразність ХОЗЛ (підвищення ОФВ1), хоча плазмові рівні нікотину в них залишалися такими самим, як і в курців [53].

Епідеміологічне дослідження [54] в Казахстані продемонструвало, що дорослі курці, які перейшли на СНТ, мали менш виразні респіраторні симптоми, кращу функцію легень, більшу фізичну витривалість (оцінювалася за допомогою тесту 6-хвилинної ходьби), здоровіші метаболічні параметри (обхват талії, рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, систолічний артеріальний тиск) порівняно з курцями сигарет [55-57].

Одна група дослідників спеціально проаналізувала дані щодо ХОЗЛ протягом 3 років після того, як курці перейшли на СНТ. Незважаючи на незначну кількість пацієнтів у їхньому дослідженні (n=38), Polosa та співавт. виявили, що особи з ХОЗЛ, які використовували СНТ, мали менше загострень, значне полегшення симптомів, покращення фізичної здатності та якості життя, пов'язаної із загальним станом здоров'я, ніж хворі, котрі продовжували курити сигарети [58]. Важливо, що автори зробили підгруповий аналіз дуальних користувачів, які продовжували курити сигарети на додаток до СНТ (n=8), і виявили помітне зменшення кількості сигарет, викурених за добу (підтверджено вимірюванням СО) [58, 59].

Після появи в Японії у 2014 році СНТ їх поширеність використання зростає в 50 разів із 2015 по 2019 рік (з 0,2 до 11,3%) [61]. Це збіглося в часі зі швидким скороченням продажу сигарет у країні (зі 186,2 млрд у 2014 році до 120,9 млрд у 2019 році) [62]. Японський центр медичних даних (JMDC) проаналізував частоту госпіталізацій, пов'язаних із ХОЗЛ, протягом того самого періоду часу [63]. Після ретельної оцінки всіх доступних даних із бази JMDC виявили значне зменшення кількості госпіталізацій щодо ХОЗЛ і незначне зменшення кількості госпіталізацій щодо ХОЗЛ та інфекцій нижніх дихальних шляхів після виходу на ринок СНТ у 2014 році (рис. 2).

Висновки

За результатами останніх наукових досліджень, учені збігаються у висновках стосовно того, що дорослі курці, які повністю переходять на СНТ, можуть зазнавати меншого ризику розвитку та прогресування ХОЗЛ, ніж ті, хто продовжують курити. Потрібні подальші епідеміологічні дослідження, додаткове відстежування реальних даних і проспективні клінічні випробування, щоб зрозуміти наслідки переходу на СНТ для здоров'я при ХОЗЛ. На завершення важливо зазначити, що СНТ не є повністю безпечними та містять нікотин. Хоча нікотин спричиняє звикання, він не є основною причиною захворювань, пов'язаних із курінням [14]. Найкращий вибір, який можуть зробити курці, – повна відмова від сигарет і нікотину. Якщо вони вирішили перейти на СНТ, мають бути поінформовані, що їхнє використання разом зі звичайними сигаретами не рекомендується.

Стаття друкується в скороченому вигляді.

Список літератури доступний в оригінальній публікації.

Popp W., Reese L., Scotti E. Heated Tobacco Products and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review of Peer-Reviewed Publications [EMJ]. 2023; 8 [1]: 59-68. DOI/10.33590/emj/10309781.

Адаптований переклад з англ. Ігоря Петренка

За підтримки «Філіп Морріс Україна».

Терапевтичний потенціал α-ліпоєвої кислоти: що про нього відомо в 2023 році?

Альфа-ліпоєва кислота (α-ЛК), широко відома також як тіоктова кислота, міститься в мітохондріях і є кофактором різних ферментативних реакцій в організмі людини, зокрема відіграє важливу роль у циклі Кребса, регулюванні ліпідного та вуглеводного обмінів. Як потужний антиоксидант α-ЛК відрізняється від інших антиоксидантів своєю амфіпатичною природою, тобто чинить біологічні ефекти як у ліпідному, так і у водному середовищі.

Завдяки своїм антиоксидантним, анти-токсичним та протизапальним властивостям α-ЛК активно вивчається як потенційний терапевтичний засіб при різних захворюваннях людини (рис.). На сьогодні завершено 167 клінічних випробувань, ще 16 тривають. Нещодавно Tripathi та співавт. узагальнили інформацію про вивчені лікувальні властивості α-ЛК, зібравши дані для огляду з таких ресурсів, як clinicaltrials.gov, Google Scholar, Scihub, ScienceDirect, Springer Nature та PubMed. До огляду увійшли дослідження, опубліковані між 2000 та 2022 роком.

Метаболічні захворювання та ожиріння

α-ЛК демонструє широкий спектр метаболічних переваг, включаючи зниження рівня глюкози, ліпідів, нормалізацію маси тіла та сенсibiliзуювальний ефект до інсуліну (Cargier & Rideout, 2013). α-ЛК і коензим Q10 запобігають апоптозу та дегенерації нейронів спинномозкового корінцевого ганглія за допомогою регуляції експресії білка-2 (UCP2) й каспази-3, індують синтез АТФ, протидіють змінам, спричиненим діабетичною невропатією в нейронах (Galeshkalami et al., 2018). Завдяки поєднанню метаболічних і нейропротекторних ефектів α-ЛК використовується для лікування діабетичної полінейропатії та інсулінорезистентності (Bustamante et al., 1998).

Нейропротекторний ефект

Ушкодження, спричинене вільними радикалами, робить важливий внесок у вторинне ушкодження нейронів головного мозку за інсульту (Dwivedi, 2019). Наразі не існує лікування, яке б запобігло цьому ефекту. Антиоксидантна властивість α-ЛК пов'язана з її нейровідновлювальною та нейропротекторною дією. Введення α-ЛК у дозі 20 мг/кг піддослідним тваринам забезпечувало нейропротекцію, зниження смертності, показника неврологічного дефіциту, розміру інфаркту, а також підвищувало нейрогенез і метаболізм клітин мозку (Choi et al., 2013). Крім того, α-ЛК індукуює переважання лімфоцитів проти-запального фенотипу M2 в мікроглії, модулює експресію прозапальних цитокінів IL-6, IL-1, IL-10 та фактора некрозу пухлини (TNF), а також притягує фактор транскрипції NF-κB, ключовий медіатор запальних реакцій (Wang et al., 2018).

При хворобі Паркінсона МРТР (1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин) нейротоксин, який зумовлює втрату дофамінергічних клітин, запускає сигнальний шлях смерті нейронів чорної субстанції шляхом активації сигналу апоптозу, що регулюється кіназою-1 (ASK1) і білком, асоційованим із доменом смерті (DAXX). α-ЛК припиняє цей каскад і забезпечує

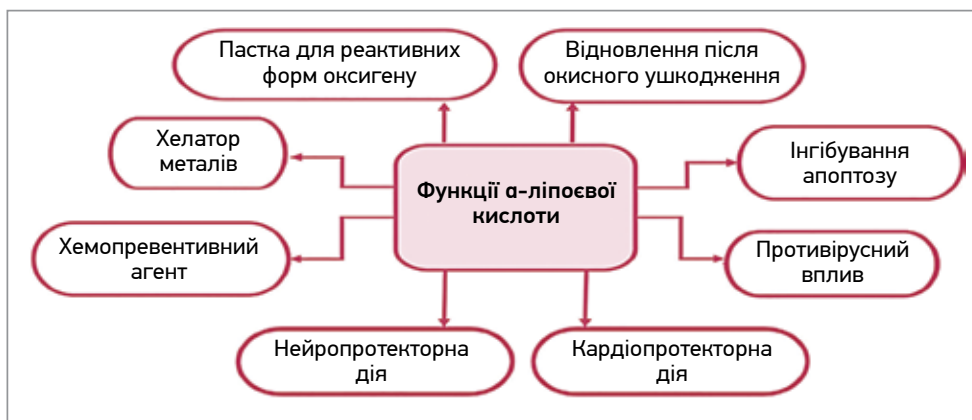


Рис. Біологічні ефекти α-ліпоєвої кислоти

нейропротекцію (Karanakaran et al., 2007). Коли окислювальний стрес посилює дегенерацію дофамінергічних нейронів за хвороби Паркінсона, α-ЛК опосередковує репресію білка p53, отже, посилює рівні експресії ядерного антигена проліферувальних клітин (Li et al., 2016).

Під час проведення декількох досліджень виявлено, що поєднання α-ЛК та омега-3 жирних кислот має синергічний ефект щодо уповільнення функціонального та когнітивного зниження при хворобі Альцгеймера (Shinto et al., 2014). У разі втрати пам'яті, спричиненої скополамином, α-ЛК притягує втрату маси мозку, знижує регуляцію окисного ушкодження тканин, що зумовлює втрату нейронів, відновлює пам'ять і рухову функцію, зменшує реактивну проліферацію астроцитів, хроматоліз у корі мозочка й гіпокампа (Bastianetto & Quirion, 2004). α-ЛК також знаходить застосування при інших нейродегенеративних захворюваннях, як-от хвороба Гантінгтона, атаксія-телеангіектазія (Andreassen et al., 2001).

Атеросклероз і серцево-судинні захворювання

Окислювальний стрес та запальна реакція спричиняють утворення гідроксильних радикалів, пероксидів і супероксидів усередині ендотелію, що прискорює прогресування атеросклерозу й серцево-судинних захворювань (CC3). Повідомляється, що α-ЛК модулює склад ліпідів крові, захищає від окислення ліпопротеїни та має антигіпертензивні властивості, отже, розглядається як захисний засіб проти CC3 (Wollin & Jones, 2003). Декілька досліджень також показують, що інфузія ірбесартану й α-ЛК пацієнтам із метаболічним синдромом зменшує прозапальні маркери та посилює функцію ендотелію, елементів, які відіграють важливі ролі в патогенезі атеросклерозу (Sola et al., 2005). У популяційних дослідженнях захворюваність на CC3 зменшувалася зі збільшенням споживання α-ліпоєвої кислоти з їжею.

Нефропротекція

Застосування α-ЛК у дозі 600 мг/день у поєднанні з такими антиоксидантами, як вітамін Е (300-1000 мг/день), N-ацетилцистеїн (600-1200 мг/день), може допомогти пацієнтам із нирковою недостатністю, які перебувають на діалізі (Lim et al., 1999; Nazrul et al., 2000; Roob et al., 2000; Leehey et al., 2005). Антиоксидантна активність α-ліпоєвої кислоти була

кращою, ніж N-ацетилцистеїну, в лікуванні наслідків окисного стресу, включаючи діабетичну нефропатію та ушкодження клубочків. Окрім того, введення α-ЛК спричинило зниження маркерів окисного стресу, зумовленого внутрішньовенним введенням заліза для корекції анемії у пацієнтів на діалізі (Marangon et al., 1999). При діабетичній нефропатії α-ЛК зменшує протеїнурію шляхом зниження експресії білка TGFβ1 і фібронектину (Lee et al., 2009). Пацієнти з автосомно-домінантним полікістозом нирок, які отримували лікування α-ліпоєвою кислотою, продемонстрували значне покращення метаболічних, запальних, ендотеліальних функцій (Lai et al., 2020).

Безпліддя та гінекологічні захворювання

За даними досліджень, α-ліпоєва кислота може покращити рухливість сперматозоїдів і зменшити ушкодження ДНК сперматозоїдів, покращуючи в такий спосіб якість сперми (Ibrahim et al., 2008). Крім того, α-ЛК демонструє позитивний вплив на дозрівання ооцитів, розвиток ембріона та репродуктивний результат (Dong et al., 2019; di Tucci et al., 2021). Регулярний прийом α-ЛК зменшує тазовий біль за ендометріозу та нормалізує менструальну крововтрату.

Отже, в багатьох дослідженнях повідомлялося про лікувальні властивості α-ліпоєвої кислоти. Найбільший потенціал α-ЛК має у лікуванні метаболічного синдрому, цукрового діабету та його ускладнень, стримуванні атеросклерозу та профілактиці CC3, лікуванні репродуктивних захворювань. Перспективними напрямками є застосування α-ЛК як антинеопластичного засобу в профілактиці й лікуванні раку та як нейропротектора при дегенеративних захворюваннях мозку. За даними більшості досліджень, безпечна доза для застосування у людей становить 1800 мг/день, водночас α-ЛК як природний метаболіт демонструє високу безпеку та хорошу переносимість.

Джерело: Tripathi A.K., Ray A.K., Mishra S.K. et al. Molecular and Therapeutic Insights of Alpha-Lipoic Acid as a Potential Molecule for Disease Prevention. Rev Bras Farmacogn. 2023; 33 (2): 272-287. doi: 10.1007/s43450-023-00370-1.

ДОВІДКА «ЗУ»

Від уражень нервової системи в різних формах страждають до 90% хворих на цукровий діабет. Найпоширенішою є периферична діабетична полінейропатія, що перебігає у вигляді прогресувального зниження чутливості в дистальних відділах кінцівок аж до її повного зникнення. На результатах низки клінічних досліджень за участю пацієнтів із цукровим діабетом ґрунтуються застосування α-ЛК як лікарського засобу для профілактики та лікування діабетичної полінейропатії. Таке показання в Україні мають препарати Тіогама® та Тіогама® Турбо від компанії «Вюрваг Фарма». Ліки німецького виробництва доступні в двох формах: таблетки Тіогама®, що містять 600 мг α-ліпоєвої кислоти, та розчин для інфузій Тіогама® Турбо, що містить в 50 мл 1,2% меглюмінової солі α-ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти). У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами Турбо для інфузій. Надальш слід продовжити прийом Тіогами в таблетках у дозі 600 мг/добу. Тривалість лікування становить 1-4 міс.

Підготував Ігор Петренко

МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ
Тіогама®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом!
 Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінейропатії!

Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА®. Реєстраційне посвідчення № UA1523/02/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота тіоктова. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота, склад: 1 таблетка містить α-ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α-ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та конігування. Період напіввиведення Тіогами® у сироватці крові становить 10-20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають перорально, ковтаючи цілими та зливаючи достатню кількість води. Ділова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування 1-4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузій. Надальш слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одноразовий прийом їжі може перешкодити всмоктуванню препарату. Діти. Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлено, тому його не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Не має клінічного досвіду застосування лікарського засобу дітям та підліткам. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: дуже рідко: зміна або порушення смакових відчуттів. **З боку травного тракту:** дуже рідко: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, дисрек. **Метаболічні порушення:** оскопляють поліпшувати глюкозу, знизити рівень цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічного стану, з саве: запорошення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. **З боку імунної системи:** дуже рідко: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. **Частота невідомо:** аутоімунний інсуліновий синдром. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація про лікарський засіб.** Інформація для використання у професійній діяльності медичників і фармацевтичними працівниками. **Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.** **Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо.** Реєстраційне посвідчення № UA1555/01/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота, 50 мл розчину містить 1,2% меглюмінової солі α-ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α-ліпоєва кислота зазнає значні зміни при первинному проходженні через печінку. Спостерігається значні міждивідуальні коливання у системній доступності α-ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бічного ланцюга та конігування. Період напіввиведення Тіогами® Турбо в сироватці крові становить 10-20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної крапельної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α-ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакон слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2-4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препарату тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація про лікарський засіб.** Інформація для використання у професійній діяльності медичників і фармацевтичними працівниками. **Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.** 1. M. Reljanovic et al.: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): A two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Free Rad. Res. 31, 171-179, 1999. 2. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gahrwa I, Low PA, Munzel U, Yekhtin N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral Treatment With α-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. Diabetes Care. 2006 Nov; 29(11):2365-2370.

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

wörwag
PHARMA

Програмне забезпечення аналізує іскри кальцію, які можуть сприяти аритмії

Команда дослідників Каліфорнійського та Оксфордського університетів розробила інноваційний інструмент SparkMaster 2. Програмне забезпечення з відкритим кодом дозволяє вченим автоматично аналізувати нормальні та аномальні сигнали кальцію в клітинах.

Кальцій є ключовою сигнальною молекулою в усіх клітинах, особливо в серцевому м'язі. Нове програмне забезпечення дозволяє автоматично аналізувати чіткі закономірності вивільнення кальцію в клітинах. Це включає кальцієві іскри – мікроскопічні виділення кальцію в кардіоміоцитах. Проблеми з тим, як і коли кальцій вивільняється клітинами, можуть мати вплив на низку захворювань, включно з аритмією та гіпертонією. Щоби зрозуміти механізми цих захворювань, дослідники використовують флуоресцентні індикатори кальцію та мікроскопічні зображення, які можуть вимірювати зміни сполуки на клітинному рівні. Однак отримані файли даних є великими і їх складно аналізувати вручну, тому необхідні спеціальні програми.

Для легкого аналізу даних і був створений SparkMaster 2. Хоча більша частина нового інтерфейсу нагадує оригінальний SparkMaster (програма, створена 2007 року), дослідники почали програмувати з нуля. Використовуючи популярну мову програмування з відкритим кодом Python, вони змогли використати багато наявних інструментів і бібліотек для створення унікальних функцій й у підсумку отримали унікальне програмне забезпечення. Деякі ключові функції нової версії включають покращений інтерфейс користувача, вищу точність визначення вивільнення кальцію, здатність ідентифікувати кілька типів подій вивільнення кальцію і можливість точно розділяти та аналізувати окремі іскри в іскрових кластерах.

«SparkMaster 2 ще простіший у використанні та набагато потужніший у різноманітності типів подій, які він може кількісно аналізувати, – іскри, хвилі, мініхвилі та затримки. Він має вищу точність і чутливість, що забезпечує меншу кількість пропусків і помилок», – зазначають автори. Вони передбачають, що основними користувачами програмного забезпечення будуть учені, які вивчають кальцій у м'язах. «Але це може бути корисним і для науковців, які вивчають інші типи клітин, як-от нейрони, що демонструють локальні події кальцію, важливі для регуляції клітинної функції», – додають дослідники.

Джерело: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.123.322847>

Ранні втручання щодо контролю серцево-судинних факторів ризику сприяють збереженню правильного метаболізму мозку

Серцево-судинні захворювання та деменція часто співіснують у людей похилого віку. Проте кілька тривалих досліджень вивчали, як атеросклероз і пов'язані з ним фактори ризику впливають на здоров'я мозку, починаючи із середнього віку.

Дослідження CNIC (Іспанський національний центр серцево-судинних досліджень), опубліковане в журналі The Lancet Healthy Longevity, показує, що атеросклероз – накопичення жирових відкладень в артеріях – і пов'язані з ним фактори ризику, крім того, що є основною причиною серцево-судинних захворювань, також пов'язані із церебральними змінами, які зазвичай трапляються за хвороби Альцгеймера.

У 2021 році вчені CNIC виявили, що наявність серцево-судинних факторів ризику та субклінічного атеросклерозу сонних артерій пов'язана зі зниженим метаболізмом глюкози в мозку візуально здорових 50-річних учасників дослідження. Метаболізм глюкози в мозку вважається показником здоров'я мозку. В учасників зі стійким високим серцево-судинним ризиком зниження церебрального метаболізму було втричі більшим, ніж у тих, які підтримували низький серцево-судинний ризик.

Глюкоза є основним джерелом енергії для нейронів та інших клітин мозку. Якщо спостерігається стійке зниження споживання церебральної глюкози протягом кількох років, це може обмежити здатність мозку протистояти нейродегенеративним і цереброваскулярним захворюванням у майбутньому.

Команда вчених також виявила, що прогресування субклінічного атеросклерозу сонних артерій протягом 5 років пов'язане зі зниженням метаболізму в ділянках мозку, вразливих до хвороби Альцгеймера, на додаток до впливу серцево-судинних факторів ризику. Ці результати є ще однією демонстрацією того, що виявлення субклінічного атеросклерозу за допомогою методів візуалізації надає дуже актуальну інформацію.

Взаємодія між мозком і серцем є захопливою темою, і завдяки цьому дослідженню можна побачити, що зазначений зв'язок розпочинається набагато раніше, ніж вважалось. Вчені дійшли висновку, що скринінг сонних артерій має великий потенціал для виявлення осіб із ризиком церебральних змін і зниженням когнітивних функцій у майбутньому.

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568\(23\)00134-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568(23)00134-4/fulltext)

Простий тест може допомогти передбачити ризик хвороби Альцгеймера на 20 років уперед

Простий недорогий неінвазивний аналіз крові може допомогти передбачити ризик розвитку хвороби Альцгеймера за 20 років до появи симптомів. Фізики з Австралійського національного університету (ANU) винайшли спосіб використовувати нанотехнології в поєднанні зі штучним інтелектом (ШІ) для аналізу білків у крові з метою пошуку ознак ранньої нейродегенерації або контрольних біомаркерів, які вказують на початок хвороби Альцгеймера. Вчені ANU розробили ультратонкий кремнієвий чип, котрий містить «нанопори» – крихітні отвори нанометрового розміру, які аналізують білки по одному за допомогою вдосконаленого алгоритму ШІ. Дослідження опубліковано у виданні Small Methods.

Невелика кількість крові поміщається на кремнієвий чип і вставляється в портативний пристрій розміром приблизно з мобільний телефон. Цей девайс використовує алгоритми ШІ для пошуку сигнатур, котрі відповідають білкам, які виявляють ознаки раннього початку хвороби Альцгеймера. Учені ANU кажуть, що алгоритм можна навчити одночасно перевіряти кілька неврологічних захворювань, включно з хворобою Паркінсона, розсіяним і бічним аміотрофічним склерозом.

У найпростішому визначенні нанопоровий датчик – це нанорозмірна апертура, яка охоплює непроникну мембрану, що розділяє два резервуари електrolіту. Досліджуваний матеріал додається на одну сторону (цисторона), а відповідна напруга прикладається до іншої (транссторона), щоби рухати молекули через нанопору, генеруючи необхідну інформацію про матеріал у вигляді резистивних або провідних імпульсів. Важливо, що зондування нанопор можна проводити майже з будь-якими електrolітами. Універсальність цієї технології добре продемонстрована набором її застосувань, що охоплює безліч біологічних класів, як-от ДНК, білки, глікани, віруси та ліпосоми.

«Кров – це складна рідина, яка містить понад 10 000 різних біомолекул. Застосовуючи передові методи фільтрації та використовуючи нашу платформу нанопор у поєднанні з інтелектуальними алгоритмами машинного навчання, ми зможемо ідентифікувати навіть найневловиміші білки», – стверджують дослідники. Є надія, що методика скринінгу ANU стане доступною впродовж наступних п'яти років.

Джерело: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/smt.202300676>

Точність аналізу крові для діагностики синдрому хронічної втоми досягла 91%

Міалгічний енцефаломієліт, також відомий як синдром хронічної втоми (ME/CFS), – це захворювання, за якого людина відчуває аномальну втому. Оскільки це важко діагностувати, деякі медики скептично ставляться до того, чи це справжня хвороба. Останнім часом більша частина медичної спільноти визнала його реальним захворюванням і довела, що він може бути виснажливим. Проте діагностика складна, і лікування зазвичай тривале. Дослідницька група під керівництвом Цзябао Сюй розробила те, що здається простим тестом для визначення захворювання.

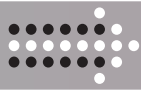
Вважаючи, що основною причиною ME/CFS є проблема з енергетичною функцією клітин, дослідники шукали спосіб перевірити цю гіпотезу за допомогою наявних інструментів. Вони звузили своє тестування до мононуклеарних клітин периферичної крові, які є клітинами з круглим ядром, як-от Т-клітини, моноцити та лімфоцити. Попередні дослідження показали, що ці клітини відіграють дуже важливу роль у розвитку міалгічного енцефаломієліту. Але, оскільки не існує тесту, який можна було б використовувати для вимірювання енергетичної функції, команда вчених звернулася до інструменту, що зазвичай не використовується в медичних випробувальних лабораторіях, – спектроскопії Рамана, котра здебільшого застосовується хіміками для ідентифікації молекулярних відбитків пальців. Цей метод працює за допомогою порівняння режимів коливань молекул.

Беручи до уваги існування різниці вібрації в окремих клітинах між людьми, які мають ME/CFS, і тими, хто його не має, команда перевірила зразки крові 61 пацієнта з розладом і 16 без таких. Учені знайшли явні відмінності. Надихнувшись отриманими результатами, науковці створили програму ШІ для обробки результатів у великій кількості людей, а потім протестували свою систему на 2000 клітин, отриманих від 98 пацієнтів. Система була точною на 91%. Команда планує продовжити свою роботу, тестуючи більше зразків, але вона впевнена, що нарешті створено тест для діагностики синдрому хронічної втоми.

Джерело: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adv.202302146>

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

<https://health-ua.com>



Пацієнти з альфа-манозидозом у реаліях сьогодення

Альфа-манозидоз належить до рідкісних (орфанних, «сирітських») захворювань, отже, має дуже низьку поширеність у популяції. Оскільки багатьом лікарям за всю свою лікарську практику не доводиться мати справу з такими пацієнтами, рівень діагностики цієї патології продовжує залишатися вкрай низьким. Ще декілька років тому такі пацієнти залишалися наодинці зі своєю хворобою, яка, постійно прогресуючи, часто спричиняла тяжкі інвалідизуючі наслідки. Завдяки появі інноваційного лікарського засобу (рекомбінантна альфа-манозидаза) ситуація докорінно змінилася. Цей препарат дозволяє зупинити прогресування захворювання, подарувати пацієнту надію на нормальне життя. Втім, отримати доступ до ефективного лікування маленьким українським пацієнтам з альфа-манозидозом надзвичайно складно, адже препарат має високу вартість і не закуповується державою. Сьогодні в розвинених країнах світу лікування альфа-манозидозу та багатьох інших орфанних нозологій забезпечується коштом держави чи гуманітарних програм. На жаль, далеко не всі українські пацієнти мають такі можливості, хоча певні позитивні зрушення у вирішенні цієї проблеми все ж таки спостерігаються.



H.V. Самоненко



P.M. Гусев

Про ситуацію з альфа-манозидозом в Україні ми попросили розповісти завідувачку Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» (м. Київ) Наталю В'ячеславівну Самоненко.

Розкажіть, будь ласка, що являє собою захворювання альфа-манозидоз та як часто воно зустрічається.

– Альфа-манозидоз належить до рідкісних лізосомальних хвороб накопичення. Причиною його розвитку є мутації у гені *MAN2B1*, що зумовлює втрату активності ферменту альфа-манозидази в лізосомах. Недостатність цього ферменту супроводжується прогресувальним накопиченням олігосахаридів, збагачених манозою, з поступовим розвитком патологічних змін із боку різних органів і систем.

Згідно з даними світової статистики, розповсюдженість альфа-манозидозу складає ≈ 1 випадок на 500 тис. населення, тобто в Україні має бути ≈ 50 таких пацієнтів. Наразі в нас виявлено лише 8 осіб з альфа-манозидозом, що свідчить насамперед про низьку обізнаність лікарів первинної ланки щодо цього захворювання та низьку певних труднощів з його діагностикою. Слід зазначити, що в багатьох європейських країнах ситуація з виявленням таких пацієнтів не є набагато кращою.

Які клінічні прояви та прогноз цього захворювання за відсутності лікування?

– Альфа-манозидоз уражає різні системи й органи, а також у міру прогресування зумовлює наростання нейрому'язових і скелетних порушень. Характерним є прогресивне погіршення стану здоров'я хворого за багатьма показниками, включаючи витривалість, рухливість, розвиток дихальної системи, психічний розвиток.

Залежно від віку пацієнта можуть переважати ті чи інші прояви. Протягом перших 10 років життя в дитини із цим захворюванням часто спостерігаються рецидивні інфекції (особливо верхніх дихальних шляхів), легеневі інфекції, запалення середнього вуха. Часто виявляють приглухуватість, затримку психомоторного розвитку.

Протягом другого та третього десятиліття життя в пацієнтів розвиваються поліартропатія, атаксія, м'язова слабкість, а також аномалії скелета, які, зрештою, позбавляють хворого можливості пересуватися самостійно. Такі пацієнти не можуть жити самостійно та часто є соціально ізольованими. На пізніх стадіях захворювання вони можуть бути прикутими до інвалідного крісла.

Як можна запідозрити альфа-манозидоз та які існують труднощі у встановленні діагнозу?

– За наявності декількох виражених симптомів альфа-манозидозу лікар може

запідозрити наявність у пацієнта хвороби накопичення. Складнішою є ситуація, коли симптомів мало чи вони мають незначні прояви. В більшості випадків лікар пов'язує той чи інший симптом із зовсім іншим захворюванням, призначаючи при цьому тривале та неефективне лікування. Пацієнтам дуже складно жити з невідомою хворобою, яка постійно прогресує. Згідно з даними світової статистики, середній час від маніфестації альфа-манозидозу до його діагностики складає ≈ 7 років. В Україні цей показник становить 5 років, що є досить непогано.

Нерідко після невдалої терапії лікар може здогадатися, що має справу із проявами хвороби накопичення, отже, спрямувати пацієнта до Центру орфанних захворювань лікарні «Охматдит» для уточнення діагнозу. Слід зазначити, що ми цілеспрямовано не обстежуємо пацієнта на альфа-манозидоз, а проводимо скринінг на групу мукополісахаридозоподібних захворювань. Для підтвердження діагнозу альфа-манозидозу слід провести лабораторне визначення активності ферменту альфа-манози. В Україні таке дослідження можна виконати лише в лікарні «Охматдит». Також є можливість надіслати зразок генетичного матеріалу пацієнта з підозрою на це захворювання до декількох зарубіжних лабораторій для проведення ДНК-тестування. Втім, такі дослідження досить дорогі та потребують тривалішого часу.

Які існують методи лікування захворювання?

– Тривалий час лікування альфа-манозидозу було лише симптоматичним, тобто спрямованим на зменшення проявів захворювання. Так, для полегшення проявів м'язового болю та м'язової слабкості призначають масаж і лікувальну фізкультуру, а пацієнтам із приглухуватістю або втратою слуху встановлюють кохлеарні імпланти. Існують повідомлення про ефективність трансплантації кісткового мозку, якщо втручання виконують у ранньому віці. Однак в Україні таких втручань не проводили.

Ситуація докорінно змінилася за появи на фармацевтичному ринку синтетичного аналога альфа-манозидази людини (вельманаза-альфа), який був зареєстрований у США у 2018 році. Це надало можливість пацієнтам з альфа-манозидозом отримувати ефективну патогенетичну терапію, схожу на лікування інших лізосомальних хвороб накопичення. Тривале застосування вельманази-альфа дозволяє сповільнити або навіть зупинити прогресування симптомів альфа-манозидозу, отже, подарувати дитині шанс на повноцінне життя. Оскільки регресу вже наявних порушень на тлі такої терапії не відбувається, дуже важливо якнайраніше призначити відповідний препарат після встановлення діагнозу.

Патогенетичне лікування у віці >15 років, коли в пацієнта вже спостерігаються виражені контрактури та явні порушення з боку рухової / психічної сфер, є недоцільним.

Чи мають можливість українські пацієнти отримувати таке лікування?

– Після появи на фармацевтичному ринку синтетичної вельманази-альфа пацієнтська організація орфанних захворювань неодноразово надсилала запити до Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України з повідомленням про необхідність забезпечення українських хворих на альфа-манозидоз цим лікарським засобом.

Крім того, лікарі Центру орфанних захворювань лікарні «Охматдит» кожні 6 міс інформують МОЗ України про кількість пацієнтів з орфанними захворюваннями, включаючи хворих на альфа-манозидоз, а також нагальну потребу цих хворих у лікарських засобах. Слід зазначити, що вельманаза-альфа (препарат Ламзеде) є досить дорогим і держава наразі поки не готова брати на себе ці видатки. Крім того, зазначений препарат поки не пройшов всі затвердженні в Україні формальні бюрократичні процедури.

Наразі лише одна пацієнтка Аліна (2014 року народження) отримує специфічне лікування. Необхідний препарат для лікування дівчинки погодилися надати компанії «К'езі» (Chiess, Італія) й «Амакса» (Амаха, Сполучене Королівство). Це стало можливим завдяки активній позиції, участі та наполегливості працівників українського офісу компанії Амакса.

Як діагностували альфа-манозидоз в Аліні та які перспективи лікування?

– Аліну скерували до нас на консультацію з гематологом із Рівненської області в 2019 році. В дівчинки на той час була низка симптомів (м'язова слабкість, порушення ходи, деформація грудної клітки, порушення слуху, зміни з боку клапанів серця), що з великою імовірністю свідчило про хворобу накопичення. Під час проведення низки досліджень виявлено зниження активності лізосомального ферменту альфа-манозидази в лейкоцитах. Згодом було проведено генетичне тестування, що підтвердило діагноз.

Як відомо з анамнезу, в Аліні ще в ранньому віці розвивалася приглухуватість, що пов'язано із тривалою відсутністю патогенетичного лікування. Якби лікування розпочали одразу після встановлення діагнозу, таких змін, найімовірніше, не виникло б (або ступінь їхніх проявів виявився би значно меншим).

В Аліні також спостерігалися ознаки розвитку вторинного імунodefіциту, оскільки вона останніми роками часто хворіла на застуду, яка минала досить складно. На тлі розпочатого лікування частота респіраторної інфекційної

патології суттєво знизилася. Дівчинка перестала часто хворіти. Сподіваємося, що застосування патогенетичної терапії згодом дозволить запобігти розвитку тяжких легеневих ускладнень інфекційних захворювань.

В Аліні в її 9 років немає когнітивного дефіциту, тому за наявності відповідного лікування вона зможе вирости розумною дівчинкою. Без лікування в неї з віком, найімовірніше, з'явилися би проблеми з кульшовими суглобами, включаючи втрату здатності до самостійного пересування. Частіше такі виражені зміни з боку опорно-рухового апарату розвиваються у віці >30 років, хоча інколи виникають і в молодшому віці.

Як забезпечується лікування альфа-манозидозу в європейських країнах?

– У більшості європейських країн лікування забезпечується державним коштом або за системою реімбурсації. Слід зазначити, що далеко не всі пацієнти з альфа-манозидозом потребують замісної терапії. Оскільки синтетична альфа-манозидаза здатна лише сповільнювати (чи навіть зупинити) прогресування захворювання, в пацієнтів із вираженими функціональними порушеннями лікування цілком передбачувано не зумовить покращення якості життя. В певній частці хворих синтетична альфа-манозидаза через індивідуальні особливості не забезпечує очікуваної ефективності, тому тривала терапія вартісним препаратом може бути визнана фахівцями недоцільною.

Про перспективи забезпечення українських пацієнтів з альфа-манозидозом препаратом Ламзеде ми поцікавилися в Голови українського представництва британської компанії Амакса Руслана Миколайовича Гусева.

Компанія Амакса першою звернула увагу на потреби українських пацієнтів з альфа-манозидозом, а також забезпечила перші поставки життєво необхідного препарату Ламзеде. Із чого все починалося та наскільки складно це було організувати?

– Слід нагадати, що препарат Ламзеде (рекомбінантна альфа-манозидаза людини) був розроблений та виведений на ринок на початку 2018 року. В тому самому році Європейський комітет із лікарських засобів для застосування людиною (CHMP) Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) рекомендував Європейському Союзу (ЄС) видати до ЄС ліцензію на маркетинг препарату Ламзеде, призначеного для довгострокової ферментозамісної терапії у дорослих, підлітків і дітей з легким / середнім ступенем альфа-манозидозу. Отже, пацієнти

європейських країн отримали доступ до патогенетичної терапії, яка дозволяє нормалізувати обмін речовин і сповільнити чи практично зупинити перебіг хвороби на біохімічному рівні.

Оскільки наші головні офіси не планували найближчим часом виводити Ламзеде на вітчизняний фармацевтичний ринок, у нас не було достатньої інформації про цей препарат. Для працівників компанії Амакса це було неприйнятним у зв'язку з тим, що в нас є окремі напрями з орфанних захворювань. Зокрема, в активній промоції знаходиться препарат тобраміцину для інгаляційного застосування Брамітоб, який лікарі часто призначають для лікування синьогнійної інфекції в пацієнтів із муковісцидозом.

Однак повернімося до проблеми альфа-манозидозу та пацієнтки Аліни, яка дуже потребувала якісного лікування. До співробітників компанії Амакса звернувся тато Аліни. Саме він поцікавився, чи можуть вони допомогти налагодити поставку препарату Ламзеде в Україну. Так зі слів батька Аліни ми отримали запит на препарат і детальну інформацію про саме захворювання альфа-манозидоз, його інвалідизуючі наслідки за відсутності адекватного лікування та інноваційний препарат, котрий здатен забезпечити ефективну замісну терапію.

Ми пообіцяли допомогти, але, як виявилось згодом, дещо передчасно. Через високу вартість препарату батьки Аліни просто не в змозі його оплатити, державних програм підтримки не існувало, місцевий бюджет також не в змозі був допомогти. Саме через високу вартість Ламзеде компанія Амакса не розглядала Україну як перспективний ринок і не планувала займатися його розповсюдженням.

Згодом ми почали збирати інформацію щодо кількості пацієнтів зі встановленим діагнозом альфа-манозидозу в Україні, а також про те, де такий діагноз можна підтвердити та які медичні установи займаються цими хворими. З'ясувалося, що єдиною установою, яка займається такими дітьми, є Центр орфанних захворювань Національної дитячої лікарні «Охматдит». Із 2020 року ми активно комунікуємо із фахівцями цього Центру, а також надаємо допомогу у виявленні таких пацієнтів. У 2020 році в Україні було зареєстровано лише 4 дитини із цим діагнозом. Наразі діагноз альфа-манозидозу підтверджено та офіційно визнано у 8 пацієнтів, хоча, відповідно до даних світової статистики, в Україні має бути ≈50 таких осіб.

У 2021 році ми почали активно комунікувати з органами державної влади щодо забезпечення таких пацієнтів необхідним лікуванням. Виявилось, що для цього потрібно отримати чимало дозволів, пройти низку бюрократичних процедур. Зокрема, це проходження процедури оцінки медичної технології щодо препарату Ламзеде та його ефективності. Якщо держава визнає доцільність забезпечення дітей з альфа-манозидозом таким лікуванням, ми зможемо укласти відповідний договір керованого доступу та розпочати забезпечення таких дітей в Україні. За такою схемою сьогодні забезпечуються лікуванням діти зі спінальною м'язовою атрофією.

На жаль, пандемія коронавірусної хвороби, а згодом і повномасштабна війна поки звели майже нанівець наші сподівання. За таких обставин держава зосереджує кошти на нагальніші потреби, спрямовані на підтримку національної безпеки.

Втім, компанія Амакса не залишала спроб допомогти українським пацієнтам із альфа-манозидозом. Ми проводили перемовини щодо включення наших пацієнтів до зарубіжних клінічних дослідницьких програм – у такому разі їх учасники змогли б певний час отримувати лікування за рахунок компанії-виробника. Однак через низку законодавчих та

організаційних складнощів, пов'язаних переважно з війною, цей варіант виявився нежиттєздатним.

Однак війна дещо посприяла нашим пацієнтам. Ще на початку повномасштабного вторгнення ми створили власний фонд гуманітарної допомоги Україні, до якого було включено низку життєво необхідних препаратів. Зокрема, це препарат сурфактанту Курсурф, що забезпечує підтримку дихання в недоношених немовлят, кровоспинні лікарські засоби (наприклад, препарат Октаплекс), які рятують життя наших захисників на передовій, препарат Брамітоб, про який говорили раніше, та ін. Це унікальні препарати, що не мають аналогів у світі, тому така допомога є дійсно незамінною.

Завдяки нашим зусиллям і стараннями спільноти фахівців з усього світу нам вдалося долучити до фонду гуманітарної допомоги препарат Ламзеде. На першому етапі

було затверджено рішення забезпечити препаратом одного пацієнта протягом року. Отже, дівчинка Аліна почала отримувати необхідне лікування. Вибір на Аліну припав, найімовірніше, через зусилля батька дівчинки, який неодноразово звертався з письмовими запитами до органів державної влади, а також безпосередньо до представників компанії Амакса.

Слід зазначити, що представники компанії Амакса доклали чимало зусиль, щоб надати препарату статусу товару гуманітарного призначення, а також забезпечити його безперешкодне проходження через українську митницю. У травні цього року до лікарні «Охматдит» почали надходити перші поставки препарату. Ми забезпечили весь процес логістики, документального оформлення, погодження з державними органами. Це був тривалий, організаційно складний та морально виснажливий

процес, до якого долучився практично весь топ-менеджмент нашої компанії.

Врешті-решт, нам вдалося отримати дуже дорогий інноваційний продукт, що ознаменувало успішний початок втілення світових стандартів лікування альфа-манозидозу в Україні. Це вселяє неабиякий оптимізм та надію на покращення перспектив пацієнтів з альфа-манозидозом у майбутньому. Докладені зусилля, безперечно, варті отриманих результатів, адже найбільшою нагородою для нас є вдячність маленьких пацієнтів, покращення їхнього здоров'я та збереження життя. На тлі війни та багатьох тисяч смертей наших співвітчизників намагання боротися за життя кожного українця – щире прагнення всього колективу компанії Амакса.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Лікуючи альфа-манозидоз



Склад:

діюча речовина: велманаса альфа;
1 флакон містить 10 мг велманаси альфа*. Після відновлення 1 мл розчину містить 2 мг велманаси альфа (10 мг/5 мл);

Фармакотерапевтична група.

Інші засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ферменти.

Код АТХ A16A B15

Клінічні характеристики.

Показання.

Ферментозамісна терапія при неневрологічних проявах захворювання в пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості.

Протипоказання.

Тяжка алергічна реакція до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Особливі заходи безпеки.

Препарат Ламзеде перед застосуванням необхідно відновити та можна вводити тільки шляхом внутрішньовенної інфузії.

Кожен флакон призначений тільки для одноразового застосування.

Реєстраційне посвідчення №UA/18519/01/01.

Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 22.02.2021 №302.

Зміни внесено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 10.02.2023 № 272



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!



сертаконазол

Залаїн

овулі



Mejor fármaco 1993

EUROPEAN
PHARMACOPOEIA
1st Spanish Medication



Лікування однією дозою

Показання. Місцеве лікування вагінального кандидозу. **Спосіб застосування та дози.** 1 песарій вводити глибоко в піхву ввечері перед сном одноразово. Якщо клінічні ознаки не зникають, можливе повторне застосування препарату через 7 днів. **Побічні реакції.** Іноді може з'явитися транзиторна місцева подразнювальна реакція. Нерідко з'являються алергічні реакції. **Протипоказання.** Гіперчутливість до протигрибкових засобів, похідних імідазолу. **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.¹

Залаїн овулі РП №UA/1849/02/01

Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

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





Сертаконазол: препарат вибору для терапії вульвовагінального кандидозу

Поверхневі грибкові інфекції шкіри та слизових ротової порожнини й статевих органів є одними з найпоширеніших інфекційних захворювань людини; їхня частота продовжує зростати. Грибки роду *Candida* – основні збудники мікозів шкіри та слизових оболонок; >¼ здорових людей є носіями дріжджоподібних грибків у складі мікробіоти ротової порожнини, шлунково-кишкового тракту, шкіри та статевих органів. Колонізація шкіри та слизових людини грибками роду *Candida* розпочинається із самого народження і може залишатися асимптоматичною доти, доки не з'являться певні чинники, здатні підвищити сприйнятливість організму до порушення мікробіоти та виникнення кандидозів. До таких факторів ризику належать лікування антибіотиками, діабет, ожиріння, імунокомпрометувальні стани, носіння синтетичного чи занадто тісного одягу тощо. Близько 75% жінок мали хоча б один епізод вульвовагінальної інфекції, спричиненої *Candida spp.*, тому це захворювання є однією з головних причин звернення по гінекологічну допомогу. Найчастішим етіологічним чинником виникнення вульвовагінального кандидозу є *Candida albicans*, на частку якого припадає 75-80% випадків цього захворювання. Водночас спостерігається тенденція до збільшення частоти гінекологічних інфекцій, спричинених *C. non-albicans*. Згідно із класифікацією D. Eschenbach виокремлюють ускладнений та неускладнений генітальний кандидоз. До ускладнених форм належать кандидози, спричинені *C. non-albicans*, рецидивувальні вульвовагінальні кандидози (>4 епізоди захворювання протягом 1 року) та інфекції, що перебігають за наявності супутніх факторів ризику (імуносупресія, вагітність, цукровий діабет тощо). Підвищення частоти ускладнених, рецидивувальних та хронічних кандидозів піхви, а також поширення штамів *Candida spp.*, резистентних до традиційних протигрибкових препаратів, як-от флуконазол, значно утруднює лікування цього захворювання. Вульвовагінальний кандидоз негативно впливає не лише на фізіологічний стан організму, а й на соціальний аспект життя жінки. За даними численних досліджень, що оцінювали якість життя жінок, у пацієнок із рецидивувальними генітальними кандидозами були знижені показники задоволеності станом власного здоров'я, фізичного та психічного добробуту, сексуальною активністю і фінансовою забезпеченістю [1]. Також було виявлено, що рецидивувальний кандидоз піхви асоційований із підвищенням рівнів тривоги, депресії та зниженням продуктивності праці жінок [2].

Саме тому існує потреба в місцевих протигрибкових агентах широкого спектра, здатних швидко, ефективно, з високим рівнем безпеки та прихильності пацієнтів до лікування ерадикувати інфекції, спричинені *Candida spp.* Одним із таких препаратів є сертаконазол, що випускається у вигляді вагінальних песаріїв і застосовується для монодозової терапії вульвовагінального кандидозу.

Молекулярна структура та механізм протигрибкової дії сертаконазолу

Сертаконазол – місцевий протигрибковий засіб широкого спектра дії, який належить до класу азольних препаратів. Завдяки наявності в молекулі бензотіофен-асоційованого радикала сертаконазол має високу ліпофільність та добре проникає до рогового шару шкіри, надовго затримуючись на ній та слизових без абсорбції у плазму [3].

Механізм дії сертаконазолу полягає у пригніченні синтезу ергостеролу – важливого компонента клітинної стінки грибків, що зумовлює порушення росту та реплікацію міцелію, а також пригнічує адгезію грибків до шкіри і слизових [4]. У високих концентраціях сертаконазол безпосередньо зв'язується з нестероїдними ліпідами клітинної стінки гриба, що спричиняє підвищення проникності міцелію та його подальший лізис [5]. Отже, залежно від концентрації сертаконазол може проявляти як фунгістатичну, так і фунгіцидну активність. Загалом фунгіцидні препарати є ефективнішими за фунгістатичні в терапії кандидозів, оскільки вищі показники клінічного одужання та ерадикації збудника досягаються за короткий час лікування, що підвищує імовірність прихильності пацієнта до лікування, а також знижує частоту рецидивів [6].

Протигрибкова активність, фармакокінетика та фармакодинаміка сертаконазолу

За результатами численних досліджень була показана вища фунгістатична та фунгіцидна активність сертаконазолу *in vitro* порівняно з іншими протигрибковими препаратами, що використовуються в лікуванні вульвовагінального кандидозу. На препаратах патогенних клінічних ізолятів *Candida spp.* продемонстровані значно нижчі (ніж в інших протигрибкових засобах) значення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) та мінімальної фунгіцидної концентрації (МФК), а також сприятливіші показники кривої часу ерадикації мікроорганізмів. За даними цих порівняльних випробувань порядок препаратів за потужністю описаного *in vitro* фунгіцидного ефекту був таким: сертаконазол > міконазол > клотримазол > кетоназол. У дослідженнях кривих часу ерадикації мікроорганізмів сертаконазол у концентрації 8 мкг/мл продемонстрував винищення 90% грибкових клітин, тоді як кетоназол не мав фунгіцидного ефекту за концентрації 64 мкг/мл [7].

Фунгістатична активність сертаконазолу щодо ізолятів *C. albicans*, резистентних до інших препаратів азолового ряду та 5-фторцитозину, була досягнута при концентрації 0,09 мкг/мл протягом 24 год [8]. У випробуванні фунгістатичної активності сертаконазолу проти ізолятів *Candida*, стійких до міконазолу та кетоназолу, МІК препарату становила 2,27±4,02 мкг/мл; така концентрація легко досягається в разі місцевого застосування сертаконазолу. За даними публікації Carrillo-Muñoz і Torres-Rodriguez, у якій описується активність сертаконазолу, еконазолу та біфоназолу проти 150 клінічних

ізолятів *Candida* (включно із 73 ізолятами *C. albicans*), МІК сертаконазолу була втричі нижчою, ніж в еконазолу [9]. В іншому дослідженні Carrillo-Muñoz та Tur-Tur, під час проведення якого вивчалася ефективність протигрибкових засобів щодо 81 ізоляту *C. albicans* і 99 ізолятів інших дріжджів, сертаконазол виявився в 5 разів потужнішим за біфоназол і у 10 разів – за тербінафін. Середні МІК для *C. albicans* і решти протестованих ізолятів дріжджоподібних грибків становили 1,14 та 1,24 мкг/мл відповідно для сертаконазолу, 3,51 та 6,54 мкг/мл для біфоназолу, 9,59 і 12,61 мкг/мл для тербінафіну [10].

Порівняно з біфоназолом, клотримазолом, міконазолом, еконазолом, флуконазолом, ітраконазолом, кетоназолом та тіоконазолом сертаконазол демонструє значно нижчі показники резистентності мікроорганізмів *in vitro*, яка проявляється лише незначним зниженням фунгіцидної активності препарату [11]. При вивченні впливу повторюваних субінгібувальних концентрацій сертаконазолу на клінічні ізоляти *C. albicans* і *C. tropicalis* не спостерігалось розвитку резистентності цих штамів до препарату [12].

Крім того, сертаконазол не пригнічує життєдіяльності лактобактерій та інших поширених представників нормальної вагінальної мікробіоти, що дозволяє уникнути порушення захисних механізмів організму [13].

Фармакокінетика сертаконазолу завдяки ліпофільності його молекули та тривалій ретенції на шкірі й слизових оболонках дозволяє досягти успішного клінічного і мікологічного одужання після однократного застосування [14]. Топічне призначення сертаконазолу чинить протизапальну дію на шкіру та слизові оболонки, завдяки чому може полегшити набряк і свербіж, пов'язані з кандидозним вульвовагінітом [6, 15]. Протисвербіжна і протизапальна активність сертаконазолу опосередкована багатьма механізмами, показаними в дослідженнях *in vitro* та на тваринних моделях [16-18].

Отже, протизапальні властивості сертаконазолу сприяють полегшенню неприємних симптомів кандидозу, підвищенню ефективності лікування та прихильності пацієнтів до терапії (в окремих випадках навіть можуть знизити необхідність у додаткових протизапальних і протисвербіжних засобах).

Профіль безпеки сертаконазолу

Сертаконазол зазвичай добре переноситься пацієнтами з дерматологічним і гінекологічним кандидозом. За даними клінічних досліджень, частота виникнення небажаних явищ при застосуванні сертаконазолу не відрізнялася від такої

Пацієнти, n	Лікування	Результати	Дослідження
310	Монодоза STZ 300 мг вагінально (n=160) проти ECZ 150 мг вагінально (n=150)	Частота клінічного та мікологічного одужання 67,7 і 62,1% відповідно (через 1 тиждень). Частота клінічного та мікологічного одужання 65,3 і 62% відповідно (через 1 місяць)	Dellenbach et al., 2000 [22]
77	Монодоза STZ (овули 300 мг) у поєднанні з 2% кремем STZ (n=39) проти монодози STZ (овули 300 мг; n=38)	Частота клінічного та мікологічного одужання 100 та 80% відповідно	Queureux et al., 2000 [21]
40	Монодоза STZ 500 мг вагінально проти 3 доз ECZ 150 мг вагінально	Частота клінічного та мікологічного одужання на 7-й день 100 та 72,2% відповідно	Wang et al., 2006 [15]
327	600 мг FTZ вагінально (n=136) проти STZ 500 мг вагінально (n=191) одноразово	Частота клінічного одужання 84,5%, рецидив 15,4%, побічні ефекти 1,4% у групі FTZ. Частота клінічного одужання 83,7%, рецидив 16,2%, побічні ефекти 1,5% у групі STZ	López-Olmos et al., 2003 [23]
188	Монодоза FLZ 150 мг перорально (n=67) CLZ 100 мг 6 днів вагінально (n=55) Монодоза STZ 500 мг вагінально (n=66)	Частота клінічного та мікологічного одужання на 7-й день 55,2% у групі FLZ, 58,2% у групі CLZ, 53,0% у групі STZ. Частота рецидивів на 28-й день 29,9% у групі FLZ, 20,0% у групі CLZ, 10,6% у групі STZ	Roongpisuthipong et al., 2010 [24]

Примітки: CLZ – клотримазол; FLZ – флуконазол; ECZ – еконазол; FTZ – фентиконазол; STZ – сертаконазол.

Продовження на стор. 64.



Сертаконазол: препарат вибору для терапії вульвовагінального кандидозу

Продовження. Початок на стор. 63.

у пацієнтів, які отримували плацебо. При застосуванні у формі вагінальних супозиторіїв сертаконазол майже не спричиняє виникнення небажаних явищ, а в тих випадках, коли повідомлялося про них, спостерігалось лише місцеве подразнення після введення супозиторію [19]. За даними дослідження переносимості сертаконазолу, що проводилося серед пацієнок із кандидозним вульвовагінітом, у разі застосування песаріїв 300 мг у 95% учасниць не виникло жодних місцевих побічних ефектів; лише в 5 пацієнок спостерігалось відчуття печіння. Загальна клінічна переносимість сертаконазолу у вигляді вагінальних песаріїв була відмінною в 100% пацієнок [20, 21]. Інші дослідження демонструють нижчу частоту місцевих небажаних явищ, як-от подразнення, свербіж і печіння, після застосування сертаконазолу (8,7%) порівняно з еконазолом (13,4%) [22].

Клінічна ефективність сертаконазолу

Численні клінічні випробування продемонстрували ефективність препаратів сертаконазолу в лікуванні кандидозу слизових оболонок, а також його значно вищу протигрибкову активність порівняно з іншими місцевими засобами імідазолу ряду. Вища ефективність сертаконазолу в терапії вульвовагінального кандидозу порівняно із флуконазолом, еконазолом, клотримазолом і фентиконазолом продемонстрована в багатьох клінічних дослідженнях (табл.).

Використання сертаконазолу у формі вагінальних супозиторіїв забезпечує оптимальну концентрацію препарату на шкірі, слизових та у вагінальних виділеннях протягом декількох днів після його одноразового застосування. Висока концентрація сертаконазолу у вагінальних рідинах зберігається протягом 72 год після застосування вагінальних песаріїв. Після одноразового введення 300 мг сертаконазолу у вигляді песарія препарат виявляється у вагінальних рідинах у 100% пролікованих пацієнок через 3 дні, у 77% жінок – через 4 дні, в 50-75% пацієнок – через 1 тиждень [25, 26].

У клінічному дослідженні Roongpisuthipong і співавт. порівнювали ефективність лікування вульвовагінального кандидозу за допомогою одноразової дози сертаконазолу 500 мг у формі вагінальної таблетки, монодози флуконазолу 150 мг перорально та клотримазолу 100 мг у вигляді вагінальних таблеток протягом 6 днів [24]. Показники клінічного та мікологічного одужання пацієнок на 7-й день у цих трьох групах були зіставними (53,0% у групі сертаконазолу, 55,2% – флуконазолу, 58,2% – клотримазолу), проте найменша частота рецидивів інфекції на 28-й день спостерігалась в групі сертаконазолу (10,6; 29,0 та 20,0% рецидивів у групах сертаконазолу, флуконазолу і клотримазолу відповідно). Важливо зауважити, що вагінальні таблетки сертаконазолу 500 мг мали труднощі в повному розчиненні, що зменшувало ефективність лікування. У ході дослідження цю проблему вирішували шляхом занурювання таблетки сертаконазолу в емність із чистою водою на 5 с, після чого таблетки повністю розчинялися при вагінальному введенні. Після виключення випадків неповного розчинення таблетки та розрахунку ефективності лікування сертаконазолом серед пацієнок, у яких вдалося досягнути повного розчинення таблетки, частота клінічного та мікологічного одужання в групі сертаконазолу зросла до 58,5%. Отже, сертаконазол продемонстрував найкращі результати лікування вульвовагінального кандидозу та найменшу частоту рецидивів інфекції [24].

Зараз доступна покращена форма випуску сертаконазолу – Залаїн овулі, що являє собою вагінальні песарії зі змістом сертаконазолу 300 мг, які повністю розчиняються і надовго затримуються у вагінальних рідинах після введення. Залаїн овулі є високо-ефективним у боротьбі з кандидозом піхви за одноразового застосування, а зручність у використанні та швидке полегшення симптомів підвищують комплаєнс і прихильність до лікування. Для лікування вульвовагінального кандидозу рекомендовано дорослим жінкам 1 песарій вводити глибоко в піхву (бажано в положенні лежачи на спині, ввечері перед сном одноразово). Якщо клінічні ознаки захворювання не зникають, можливе повторне застосування препарату через 7 днів.

ВИСНОВКИ

- Сертаконазолу нітрат – місцевий протигрибковий засіб широкого спектра дії класу азольних препаратів, що має високу ліпофільність та добре проникає до рогового шару шкіри.
- Сертаконазол демонструє як фунгістатичну, так і фунгіцидну дію проти грибків роду *Candida*.
- У дослідженнях *in vitro* показники МІК і МФК сертаконазолу свідчать про його значну перевагу над іншими препаратами азолового ряду, що використовуються в терапії вульвовагінального кандидозу.
- Сертаконазол є активним проти штамів *Candida spp.*, резистентних до інших імідазолових протигрибкових препаратів. В умовах клінічних досліджень не спостерігалось розвитку резистентності *C. albicans* і *C. tropicalis* до сертаконазолу.
- При місцевому застосуванні сертаконазол тривало утримується в шкірі, слизовій та вагінальних рідинах без ознак системної абсорбції, демонструючи сприятливий фармакокінетичний профіль.
- Протизапальний ефект сертаконазолу за місцевого застосування може полегшити набряк і свербіж слизових оболонок, пов'язані з кандидозним вульвовагінітом.
- Сертаконазол добре переноситься пацієнтками з вульвовагінальним кандидозом, а частота небажаних явищ при його використанні не відрізняється від такої у пацієнок, які отримували плацебо.
- Переваги використання сертаконазолу за вульвовагінального кандидозу показані в порівняльних клінічних дослідженнях із флуконазолом, еконазолом, клотримазолом, фентиконазолом та омоконазолом.
- Частота клінічного та мікологічного одужання в жінок із вульвовагінальним кандидозом становила 65-100% протягом 1 року після останнього введення сертаконазолу.
- Частота рецидивів вульвовагінального кандидозу на 4-му тиждень у групі сертаконазолу була у 2 рази нижчою, ніж у групі клотримазолу, а також у 3 рази нижчою, ніж у групі флуконазолу.
- Завдяки високій ефективності, численним терапевтичним перевагам і комфорту в застосуванні сертаконазол у вигляді вагінальної овулі 300 мг одноразово може бути препаратом першої лінії у лікуванні вульвовагінального кандидозу.

Література

- Fukazawa E.I., Witkin S.S., Robial R., Vinagre J.G., Baracat E.C., Linhares I.M. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. Arch Gynecol Obstet. 300 (3), 647-650 (2019). doi: 10.1007/s00404-019-05228-3.
- Aballea S., Guelfucci F., Wagner J., Khemiri A., Dietz J.P., Sobel J., Toumi M. Subjective health status and health-related quality of life among women with recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) in Europe and the USA. Health Qual Life Outcomes. 11:169 (2013). doi: 10.1186/1477-7525-11-169.
- Albet C., Fernández J.M., Sacristán A., Ortíz J.A. Physicochemical properties, analytical determinations and stability of sertaconazole nitrate. Arzneim Forsch 42, 695-698 (1992). PMID: 1627185.
- Carrillo-Muñoz A.J., Giusiano G., Ezkurra P.A., Quindós G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. Rev. Esp. Quimioter. 19 (2), 130-139 (2006). PMID: 16964330.
- Agut J., Palacín C., Salgado J., Casas E., Sacristán A., Ortíz J.A. Direct membrane damaging effect of sertaconazole on *Candida albicans* as a mechanism of its fungicidal activity. Arzneim Forsch 42, 721-724 (1992). PMID: 1627191.
- Del Rosso J.Q. Comprehensive management of patients with superficial fungal infections: the role of sertaconazole nitrate. Cutis 81(Suppl. 6), 4-18; quiz 19 (2008). PMID: 18693645.
- Palacín C., Sacristán A., Ortíz J.A. In vitro comparative study of the fungistatic and fungicidal activity of sertaconazole and other antifungals against *Candida albicans*. Arzneimittelforschung 42 (5A), 711-714 (1992). PMID: 1627188.
- Pfaller M.A., Sutton D.A. Review of in vitro activity of sertaconazole nitrate in the treatment of superficial fungal infections. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 56 (2), 147-152 (2006). doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.04.006.
- Carrillo-Muñoz A.J., Torres-Rodríguez J.M. In-vitro antifungal activity of sertaconazole, econazole, and bifonazole against *Candida spp.* J. Antimicrob. Chemother. 36 (4), 713-716 (1995). doi: 10.1093/jac/36.4.713.
- Carrillo-Muñoz A.J., Tur-Tur C. Comparative study of antifungal activity of sertaconazole, terbinafine and bifonazole against clinical isolates of *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans* and dermatophytes. Chemotherapy 43, 387 (1997).
- Croxtall J.D., Plosker G.L. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. Drugs 69 (3), 339-359 (2009). doi: 10.2165/00003495-200969030-00009.
- Drouhet E., Dupont B. In vitro antifungal activity of sertaconazole. Arzneimittelforschung 42 (5A), 705-710 (1992). PMID: 1627187.
- Palacín C., Tarragó C., Ortíz J.A. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. Int. J. Gynaecol. Obstet. 71 (Suppl. 1), S37-S46 (2000). doi: 10.1016/s0020-7292(00)00351-9.
- Weinberg J.M. Increasing patient adherence in antifungal infection treatment: once-daily dosing of sertaconazole. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2 (2), 38-42 (2009). PMID: PMC2958181.
- Wang P.H., Chao H.T., Chen C.L., Yuan C.C. Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. J. Chin. Med. Assoc. 69 (6), 259-263 (2006). doi: 10.1016/S1726-4901(09)70253-9.
- Sur R., Babad J.M., Garay M., Liebel F.T., Southall M.D. Anti-inflammatory activity of sertaconazole nitrate is mediated via activation of a p38-COX-2-PGE2 pathway. J. Invest. Dermatol. 128 (2), 336-344 (2008). doi: 10.1038/sj.jid.5700972.
- Kaur S., Sur R., Liebel F.T., Southall M.D. Induction of prostaglandin D2 through the p38 MAPK pathway is responsible for the antipruritic activity of sertaconazole nitrate. J. Invest. Dermatol. 130 (10), 2448-2456 (2010). doi: 10.1038/jid.2010.152.
- Liebel F., Lyte P., Garay M., Babad J., Southall M.D. Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconazole nitrate. Arch. Dermatol. Res. 298 (4), 191-199 (2006). doi: 10.1007/s00403-006-0679-8.
- Umbert P., Nasarre J., Bello A. et al. Phase II study of the therapeutic efficacy and safety of the new antimycotic sertaconazole in the treatment of superficial mycoses caused by *Candida albicans*. Arzneimittelforschung 42 (5A), 757-760 (1992). PMID: 1627201.
- Susilo R., Korting H.C., Strauss U.P., Menke G., Schuster O., Menke A. Rate and extent of percutaneous absorption of sertaconazole nitrate after topical administration. Arzneimittelforschung 55 (6), 338-342 (2005). doi: 10.1055/s-0031-1296869.
- Quereux C., Gelas B., Chevallier T., Petit F., Micheletti M.C. Evaluation of the efficacy and speed of action of sertaconazole nitrate suppository and cream combined treatment for vulvovaginal candidiasis. Gynecol. Obstet. Fertil. 28 (3), 238-244 (2000). PMID: 10786405.
- Dellenbach P., Thomas J.L., Guerin V., Ochsenein E., Contet-Audonnet N. Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. Int. J. Gynaecol. Obstet. 71 (Suppl. 1), S47-S52 (2000). doi: 10.1016/s0020-7292(00)00348-9.
- López-Olmos J., Lerma E., Parra C. Comparación de fenticonazol frente a sertaconazol en dosis única para el tratamiento de las candidiasis vulvovaginales: estudio prospectivo y multicéntrico de un año. Clin. Invest. Gin. Obst. 30, 10-17 (2003). doi: 10.1016/S0210-573X(03)77223-2.
- Roongpisuthipong A., Chalermchokcharoenkit A., Sirimai K., Wanitpongpan P., Jaishuen A., Foongladda S., Kongkerkiat N., Prymanee J. Safety and efficacy of a new imidazole fungicide, Sertaconazole, in the treatment of fungal vulvovaginitis: a comparative study using Fluconazole and Clotrimazole. Asian Biomedicine, 4 (3) 443-448 (2010). doi:10.2478/abm-2010-0054.
- Azcona O., Torrent J., Verges J., Máquez M., Albet C. Tolerance and kinetic behavior after single and repeated vaginal administration of sertaconazole cream and tablets in healthy volunteers. Curr. Ther. Res. 49, 1046 (1991).
- Lunardo M.C., Muzard G., Guerin V. Caractéristiques pharmacocinetiques d'un nouvel antifongique imidazole: le nitrate de Sertaconazole. J. Mycol. Med. 9, 137-142 (1999). doi: JMM-09-1999-9-3-1156-5233-101019-ART84.

Генітоуринарний менопаузальний синдром: рекомендації для лікарів загальної практики

Генітоуринарний менопаузальний синдром (ГУМС), який раніше мав такі назви, як вульвовагінальна атрофія, атрофічний вагініт, урогенітальна атрофія, є наслідком змін, спричинених нестачею естрогенів. ГУМС може виникати і в пременопаузальному періоді. Симптоми ГУМС спостерігають до 50% жінок у постменопаузі та до 15% жінок пременопаузального віку. За даними різних авторів, загальна поширеність асоційованої із ГУМС симптоматики (вагінальної сухості, подразнення, свербіжу та диспареунії) становить від 13 до 87%. ГУМС притаманні прогресувальний характер і зростання захворюваності паралельно зі старінням.

Лікування	Приклади	Дозування	Показання
Вагінальний лубрикант	Засоби на водній та силіконовій основі з оптимальним рН	За потреби	Диспареунія
Вагінальний зволожувач	Засоби з оптимальним рН	2-3 р/тиж	Вагінальні симптоми
Гіалуронова кислота	Вагінальні гелі та вкладки	2-3 р/тиж	Вагінальні симптоми
Вітамін Е	Вагінальні супозиторії та вкладки	Щодня протягом 2 тиж, потім – через день	Вагінальні симптоми
Тренування м'язів тазового дна		За призначеннями фізіотерапевта	Диспареунія, симптоми з боку сечової системи, пролапс геніталій

За даними Мілі та співавт. (2021), жінки з ГУМС рідко скаржаться на цей стан лікарю первинної ланки, вважаючи вищезазначену клінічну картину природним наслідком менопаузи. Однак сімейний лікар, озброєний з клінічними проявами та базисним лікуванням ГУМС, спроможний надати жінкам усю необхідну допомогу за такого стану.

Клінічні прояви

До естрогенозалежних тканин сечостатевої системи належать піхва, сечовий міхур і зовнішні статеві органи. Різка зниження вмісту естрогенів спричиняє низку неприємних симптомів із боку цих тканин, причому такі симптоми (на відміну від вазомоторних наслідків менопаузи) не зменшуються із часом. При ятрогенній менопаузі симптоматика є тяжчою через різке зниження вмісту естрогенів та андрогенів у крові.

Клінічний діагноз ГУМС ґрунтується на даних анамнезу та фізикального обстеження пацієнток. В анамнезі спостерігаються скарги на вульвовагінальну сухість, диспареунію, вульвовагінальний свербіж, печіння чи подразнення, часте сечовипускання, дизурію, ніктурію, невідкладні позиви до сечовипускання, рецидивувальні інфекції сечової системи, посткоїтальні кровотечі, відтерміновані або ослаблені оргазми. Під час фізикального обстеження виявляють вульвовагінальну атрофію: блідість, зменшення вираженості складок слизової оболонки, сліди розчухувань, стоншення тканин вульви, злиття стевих губ, ретракцію слизового капюшона клітора, вираженість отвору уретри. Для вагінальних виділень типове рН >5 та наявність парабазальних клітин.

Тактика під час візиту

Оскільки ГУМС є поширеним патологічним станом, важливе значення мають рутинний скринінг і розпізнавання симптомів, обумовлених ГУМС. Жінкам у пери- та постменопаузальному періоді слід ставити запитання щодо вульвовагінального дискомфорту, симптомів стосовно сечовидільної та статевої функції. Результати анамнезу мають бути підтверджені фізикальним обстеженням і зусиллями, спрямованими на виключення патологічних станів зі схожими симптомами. Атрофічні зміни, які не зумовлюють неприємних симптомів, не відповідають діагностичним критеріям ГУМС і не потребують лікування.

Диференційний діагноз слід проводити з такими станами, як зловживання стимуляторами функції сечового міхура (кофеїн, алкоголь), новоутворення шийки матки, ізольовані дефекти тазового дна, сексуальна дисфункція, інфекції, які передаються статевим шляхом, інфекції сечової системи, вульвовагініт (бактеріальний вагіноз, трихомоніаз), дерматози вульви (склерозувальний лишай, простий хронічний лишай, локалізована вульводінія, алергічний дерматит, дерматит унаслідок подразнення) та новоутворення вульви.

Можливості лікування

Метою терапії у цьому випадку є зменшення впливу симптомів ГУМС на загальний стан і сексуальне здоров'я пацієнтки та покращення функції, а також комфорту сечостатевої системи. Можливості лікування ГУМС передбачають безрецептурні лубриканти та зволожувачі (табл.), місцеву гормональну терапію, пероральне застосування селективних модулаторів рецепторів естрогену (у формі крему чи вкладок), модифікацію способу життя та лазерні чи радіочастотні вагінальні пристрої.

Переваги лікування можна помітити через декілька тижнів лікування, однак час до оптимального результату може сягати 12 тиж. Оскільки симптоми зазвичай рецидивують при припиненні лікування, терапію можна продовжувати доти, доки в пацієнтки не виникне стан, за якого лікування протипоказане.

Вагоме місце в терапії ГУМС посідають безрецептурні засоби, насамперед лубриканти (змасчувальні засоби) та зволожувачі.

Лубриканти зменшують тертя та травматизацію тканин під час сексуальної активності. Натомість зволожувальні засоби діють після всмоктування до тканин піхви. Лубриканти та зволожувачі - засоби першої лінії для лікування ГУМС; використовуються за цього стану найчастіше, в т. ч. у поєднанні. І лубриканти, і зволожувачі можна без обмежень застосовувати в жінок, які мають протипоказання до гормональної терапії. Обидва класи є ефективними в зменшенні диспареунії, асоційованої з незначною або помірною вагінальною сухістю. Зволожувачі можуть мати додаткову потенційну перевагу: зменшення свербіжу та дискомфорту.

Лубриканти представлені в цілому спектрі різних форм на основі води, силікону та олій. Для максимального ефекту лубриканти можуть

потребувати кількаразового нанесення під час статевого акту. Пацієнтки можуть розпочинати лікування з лубрикантів, а за відсутності достатнього полегшення – додавати зволожувач. Вагінальні зволожувальні засоби надають полегшення симптомів на 2-3 дні та мають більшу тривалість дії порівняно з лубрикантами. Зволожувачі слід наносити на слизову оболонку піхви регулярно, декілька разів щотижня незалежно від сексуальної активності.

Під час обрання оптимального засобу слід звернути увагу на препарати з рівнем рН та осмоляльністю, які максимально відповідають фізіологічним показникам, з метою уникнення додаткового подразнення і потенційного ушкодження тканин. У випадку засобів на водній основі рівень рН має становити 3,5-5, а осмоляльність – 200-600 мОсм/кг. Варто уникати засобів, які містять парабени, хлоргексидин і полікватерній-15,

які можуть посилити симптоми, а також підвищити схильність пацієнток до інфекцій сечостатевої системи.

Гіалуронова кислота (ГК)

Під час системного огляду 5 досліджень, присвячених вагінальному застосуванню ГК при вагінальній атрофії, асоційованій з ГУМС, з'ясовано, що ефективність ГК не поступається показникам локальної естрогенотерапії. ГК забезпечує вивільнення молекул води до тканин піхви, підтримуючи в такий спосіб цілісність тканин та їхню гідратацію, а також покращуючи кровопостачання. Вагінальне застосування ГК як монотерапії або в комбінації з іншими топічними зволожувальними засобами не супроводжувалося побічними ефектами та добре переносилося. Оскільки цей засіб має негормональну природу, ГК може бути вдалою альтернативою для пацієнток, яким не можна проводити естрогенотерапію і симптоми котрих не вдається усунути за допомогою вагінальних лубрикантів та зволожувачів.

Висновки

Незважаючи на значну поширеність, ГУМС нерідко не діагностується. Пацієнтки часто соромляться розпочинати обговорення цього питання, а клініцисти (особливо на первинній ланці медичної допомоги) рідко ставлять запитання, здатні виявити ГУМС. Для покращення скринінгу та своєчасної діагностики ГУМС слід ставити всім жінкам у пери- та постменопаузальному періоді запитання щодо їхніх генітоуринарних симптомів, у т. ч. вагінального дискомфорту, симптомів із боку сечової системи та сексуального здоров'я. Кожна пацієнтка з перименопаузального віку потребує проактивного підходу та навчання щодо ГУМС, вагінальних лубрикантів і зволожувальних засобів. Обговорення такої чутливої теми створює довірливі стосунки між лікарем і пацієнткою. Що стосується лікування ГУМС, то за відсутності відповіді на топічні безрецептурні препарати призначається топічна естрогенотерапія. Якщо в пацієнтки є протипоказання до такого лікування, її слід скерувати до вузького спеціаліста з ведення жінок у менопаузі.

Schmidt E. A practical guide to managing genitourinary syndrome of menopause in primary care. JAAPA 2023; 36 (9): 17-23. doi: 10.1097/01.JAA.0000947048.98796.4d.

ВІД РЕДАКЦІЇ

ГУМС – це відносно новий термін, уперше запропонований у 2014 р. консенсусом Міжнародного товариства з вивчення сексуального здоров'я жінок і Північноамериканського товариства менопаузи. Хоча назва цього синдрому передбачає виникнення під час менопаузи дефіциту естрогенів, схожі симптоми виникають у 15% жінок у пременопаузальному періоді в результаті гіпоестрогенних станів. У періоді постменопаузи симптоматика ГУМС уражає 50-70% жінок, але, незважаючи на високу поширеність цього синдрому, спостерігається значна гіподіагностика ГУМС (Angelou K. et al., 2020).

ГУМС притаманні 3 великі групи симптомів: із боку геніталій, сечовидільної системи та в сексуальній сфері (Dionisio K., 2022). Саме тому під час збирання анамнезу слід ретельно розпитати пацієнтку про ці 3 аспекти, а при фізикальному обстеженні – оцінити об'єктивний стан вульвовагінальних тканин (рис.) (Nappi R.E. et al., 2019).

В усьому світі жінки живуть довше за чоловіків, а в розвинених країнах тривалість життя жінки після природної менопаузи, яка зазвичай спостерігається у віці 48-52 років, становить >30 років. Це обумовлює важливість підтримки вагінального здоров'я та профілактики ГУМС (Nappi R.E. et al., 2019).

У значній частині випадків ГУМС дієвим є симптоматична топічна терапія, як-от застосування гелів на основі ГК – найвідомішої молекули зі зволожувальними властивостями, широко вивченої у клінічних дослідженнях для різних галузей медицини. Цей лінійний полімер – основний складник позаклітинного матриксу та сполучної тканини загалом (Nappi R.E. et al., 2022). ГК підтримує цілісність і відновлення тканин, що обумовлює її використання в урології та гінекології. Топічне застосування ГК усуває свербіж, печіння, диспареунію та сухість – симптоми, спричинені змінами слизової оболонки піхви внаслідок лазеротерапії, кріотерапії, променевої терапії, нестачі естрогенів, тобто ГУМС (Pitsouni E. et al., 2018).

За даними масштабного метааналізу С.С.М. dos Santos і співавт. (2021), лікування ГК не поступається естрогенам за такими показниками, як протидія атрофії епітелію, нормалізація рН піхви, зменшення диспареунії та вплив на дозрівання клітин.

Вагінальний гель Гідрофемін Плюс (фармацевтична компанія «Егіс», Україна) – безбарвний, майже без запаху та прозорий гель на водній основі для вагінального застосування, діючими речовинами якого є гіалуронат натрію і молочна кислота. Гідрофемін Плюс призначений для полегшення симптомів вагінальної сухості (наприклад, подразнення, печіння, свербіж, ушкодження слизової оболонки, болю) та для відновлення кислотного рівня рН піхви. Він може застосовуватися при коливаннях рівня гормонів, гінекологічних хворобах, після операцій, у разі гінекологічної онкології.

Гідрофемін Плюс має зволожувальний ефект, завдяки якому захищає слизову оболонку піхви від сухості та ушкодження, сприяє вагінальній регенерації, загоєнню ушкоджень слизової оболонки піхви, допомагає підтримувати нормальну вагінальну флору. Цей препарат також відновлює кислотний рівень рН піхви, пригнічуючи патогенну флору та запобігаючи розвитку вагінальних інфекцій.

Алергічні реакції на компоненти вагінального гелю Гідрофемін Плюс є рідкісними. Гель Гідрофемін Плюс не слід застосовувати під час менструації, однак відомих протипоказань до його застосування протягом вагітності чи годування грудьми немає. Безумовно, перед використанням цього медичного засобу потрібно проконсультуватися з лікарем. Тривалість застосування Гідрофеміну Плюс не має перевищувати 30 днів, але за потреби застосування можна повторити.

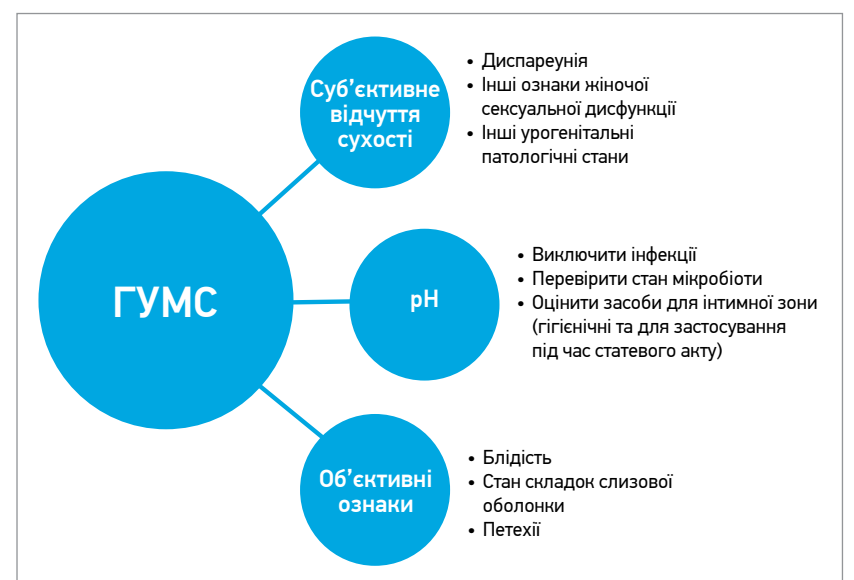


Рис. Аспекти виявлення ГУМС

ГІДРОфемін ПЛЮС

Вагінальний гель

Містить:

- гіалуронову кислоту
- молочну кислоту
- аскорбінову кислоту



Секрет щасливої жінки!

Склад: гіалуронат натрію, молочна кислота, 3-етил-0-аскорбінова кислота, карбопол, натрію гідроксид, гліцерин, натрію едетат, капрілілгліколят, вода очищена.

Термін придатності та умови зберігання: Після першого відкриття тюбика зберігати не більше 30 днів. Зберігати вагінальний гель Гідрофемін ПЛЮС у сухому, прохолодному місці при температурі від 8 до 25 °С.

Побічні ефекти: Застосування будь-якого засобу для місцевого застосування – особливо протягом тривалого періоду може викликати алергічні реакції до симптомів яких належать: відчуття печіння, свербіж, біль, почервоніння.

Особливі застереження: Зберігати в недоступному для дітей місці! Остерігайтеся від попадання вагінального гелю на слизову оболонку ока, а також на слизову рота.

Вагітність та період грудного вигодовування: Немає відомих протипоказань до застосування вагінального гелю Гідрофемін ПЛЮС протягом вагітності або годування груддю, проте бажано проконсультуватися з лікарем

Умови відпуску: без рецепта

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС 9900, м. Керменд, вул. Матяш кірай, 65, Угорщина

Сертифікат відповідності: №UA.TR.098.03 I5-UA

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування

Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



ГІДРОфемін ПЛЮС

Вагінальний гель

Містить:

- гіалуронову кислоту
- молочну кислоту
- аскорбінову кислоту



Секрет щасливої жінки!

Склад: гіалуронат натрію, молочна кислота, 3-етил-0-аскорбінова кислота, карбопол, натрію гідроксид, гліцерин, натрію едетат, капрілілгліколят, вода очищена.

Термін придатності та умови зберігання: Після першого відкриття тюбика зберігати не більше 30 днів. Зберігати вагінальний гель Гідрофемін ПЛЮС у сухому, прохолодному місці при температурі від 8 до 25 °С.

Побічні ефекти: Застосування будь-якого засобу для місцевого застосування – особливо протягом тривалого періоду може викликати алергічні реакції до симптомів яких належать: відчуття печіння, свербіж, біль, почервоніння.

Особливі застереження: Зберігати в недоступному для дітей місці! Остерігайтеся від попадання вагінального гелю на слизову оболонку ока, а також на слизову рота.

Вагітність та період грудного вигодовування: Немає відомих протипоказань до застосування вагінального гелю Гідрофемін ПЛЮС протягом вагітності або годування груддю, проте бажано проконсультуватися з лікарем

Умови відпуску: без рецепта

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС 9900, м. Керменд, вул. Матяш кірай, 65, Угорщина

Сертифікат відповідності: №UA.TR.098.03 I5-UA

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування

Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

