



Доктор медичних наук, професор
Вікторія Сергієнко



**Ейкозапентаєнова кислота
та цукровий діабет 2 типу**

Читайте на сторінці **6**

Академік НАМН України
Олександр Біловол



**Основні принципи
проведення раціональної
антибіотикотерапії.
Погляд клінічного
фармаколога**

Читайте на сторінці **36**

Доктор медичних наук, професор
Марина Щербиніна



**Профілактика та лікування
станів, що супроводжуються
діареєю: розставляємо
акценти**

Читайте на сторінці **44**



**EASL 2023: від новин
та модифікації термінології
до представлення нових
практичних настанов**

Читайте на сторінці **42**

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



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

Цинаризин · Дименгідринат

АРЛЕВЕРТ®

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

Скорочена інструкція АРЛЕВЕРТ®.

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

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

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

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

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

UA_ARL-14-2023_V1_print останнє оновлення 21.08.2023.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA —

**єдина в Україні вакцина проти грипу,
показана для пасивного захисту
немовлят віком до 6 місяців²**

**Ваксігріп® Тетра — єдина
вакцина від грипу, що показана,
зокрема, для:²**

- Пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців шляхом вакцинування їхніх матерів під час вагітності¹

**Ваксігріп® Тетра також
має показання для:¹**

- Активної імунізації дорослих, у тому числі вагітних жінок, а також дітей віком від 6 місяців

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирихвалентна, інактивована, суспензія для ін'єкцій, РП №UA/16141/01/01, Наказ МОЗ України від 09.06.2022 №987 [зі змінами, Наказ МОЗ України від 25.08.2023 №1517].

² Державний реєстр лікарських засобів МОЗ України. <http://drlz.zsm.uua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=J07BB02>. Last accessed September 2023.

Інформація* про препарат ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA

Назва лікарського засобу. ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирихвалентна, інактивована. **Склад.** Influenza, inactivated, split virus; склад вакцини Ваксігріп® Тетра відповідає рекомендаціям ВООЗ і рішенням Європейського Союзу стосовно складу вакцин проти грипу сезону 2023/2024 для Північної півкулі; 1 імунізуюча доза вакцини (0,5 мл) містить: діючі речовини: інактивовані спліт-вірус грипу таких штамів*: A/Victoria/4897/2022 [H1N1]pdm09 - подібний [A/Victoria/4897/2022, IVR-238] 15 мкг ГА** A/Darwin/9/2021 [H3N2] - подібний [A/Darwin/9/2021, IVR-228] 15 мкг ГА** B/Phuket/3073/2013 - подібний [B/Phuket/3073/2013, дикий тип] 15 мкг ГА** V/Austria/1359417/2021 - подібний [B/Michigan/01/2021, дикий тип] 15 мкг ГА** [*культивовані на курячих ембріонах здорових курей, **гемаглютинін]. Допоміжні речовини: буферний розчин (натрію хлорид; натрію гідрофосфат, дигідрат; калію дигідрофосфат; калію хлорид та вода для ін'єкцій). **Лікарська форма.** Суспензія для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Вакцини проти грипу, інактивовані, розщеплений вірус або поверхневий антиген. Код АТХ J07B B02. **Клінічні характеристики. Показання.** Вакцина Ваксігріп® Тетра показана для профілактики грипу, спричиненого двома підтипами вірусу грипу А та двома типами вірусу грипу В, які містяться в цій вакцині, для: активної імунізації дорослих, у тому числі вагітних жінок, а також дітей віком від 6 місяців; пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців, матері яких були щеплені під час вагітності. Ваксігріп® Тетра слід використовувати відповідно до офіційних рекомендацій. При проведенні імунізації на території України стосовно схем імунізації, протипоказань та взаємодії з іншими медичними препаратами слід керуватися діючими наказами МОЗ України. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої діючої речовини та допоміжної речовини (див. розділ «Склад») або до будь-якого компонента вакцини, що може бути присутнім у слідовій кількості, таких як компоненти курячих яєць (овальбумін, курячий білок), неоміцин, формальдегід та октоксінол-9. Вакцинацію слід відкласти у разі захворювання, що супроводжується помірним або значним підвищенням температури (вище 38,0°C), або гострого захворювання. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією після вакцинації, про яку повідомлялось у всіх популяціях, включаючи групу дітей віком від 6 до 35 місяців, був біль в місці ін'єкції (від 52,8% до 56,5% у дітей віком від 3 до 17 років та у дорослих, 26,8% у дітей віком від 6 до 35 місяців та 25,8% в осіб літнього віку). У субпопуляції дітей віком до 24 місяців найчастішою побічною реакцією була дратівливість (32,3%). У субпопуляції дітей віком від 24 до 35 місяців найчастіше повідомлялося про нездужання (26,8%). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл у попередньо заповненому шприці з прикріпленою голкою або без голки №1 у картонній коробці. **Виробники.** Санофі Пастер, Франція. Санофі-Авентіс Прайвіт Ко. Лтд., Платформа логістики та дистрибуції у м. Будапешт, Угорщина.

* Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирихвалентна, інактивована, суспензія для ін'єкцій, РП №UA/16141/01/01, Наказ МОЗ України від 09.06.2022 №987 [зі змінами, Наказ МОЗ України від 25.08.2023 №1517].

Інформація для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Адреса компанії ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна, м. Київ, вул. Жилиняська, 48-50А, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

MAT-UA-2300782 дата першого застосування 02.10.2023.

sanofi

Вакцинація проти грипу: кому, коли та для чого?

Під час проведення науково-практичної конференції «Мистецтво вакцинації», яка відбулася 12 вересня, представлено доповідь дитячого імунолога-алерголога Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру (м. Львів) Ярини Юрїївни Романишин «Вакцинація проти грипу: кому, коли і для чого?». Оскільки сезон грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) неухильно наближається, це питання стає дедалі актуальнішим; кожен лікар (насамперед фахівець загальної практики – сімейної медицини) має бути обізнаним щодо проблематики грипу.



Я.Ю. Романишин

Незважаючи на те що знання про грип і його профілактику активно поширюються, показники охоплення вакцинацією залишаються на досить низькому рівні. Я.Ю. Романишин також наголосила, що лікар повинен займати проактивну позицію, тобто не чекати, поки пацієнт або його батьки (в педіатричній практиці) поставлять запитання щодо вакцинації, а самостійно надавати відповідні рекомендації.

Сезонний грип – це гостра інфекція, спричинена вірусами грипу типів А, В і С. У світовому масштабі сезонний грип розвивається в 5-10% дорослих і в 20-30% дітей. Грип може зумовлювати госпіталізацію та летальні наслідки, особливо в людей груп ризику, що супроводжується значним медичним, соціальним та економічним тягарем. У світі щороку спостерігається ≈1 млрд випадків захворювання на грип, 3-5 млн із яких – з тяжким перебігом, а 290-650 тис. – із летальними ускладненнями (WHO, 2022).

A.D. Iuliano та співавт. (2017) оновили прогнозовану кількість глобальних щорічних смертей від респіраторних захворювань, пов'язаних із грипом, із використанням оцінок надлишкової смертності від респіраторних захворювань, пов'язаної з грипом, за 1999-2015 рр. За їхніми оцінками, щороку спостерігається від 291 243 до 645 832 випадків смертей, пов'язаних із сезонним грипом (4,0-8,8 на 100 тис. осіб). Найвищі показники смертності зафіксовано серед людей віком ≥75 років (51,3-99,4 на 100 тис. осіб). У 92 країнах світу серед дітей віком до 5 років щороку стається від 9243 до 105 690 випадків смертей, пов'язаних із грипом. Ці глобальні оцінки респіраторної смертності, пов'язаної з грипом, є вищими за ті, про які повідомлялося раніше, а це свідчить про те, що при попередніх аналізах існує імовірність недооцінювання тягаря захворювання.

В документах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ще минулого епідемічного сезону наголосувалося на тому, що в багатьох регіонах світу активність грипу повертається до рівнів, які спостерігалися до пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19). За сезонною статистикою, ситуація в Україні є аналогічною світовій. Проблема COVID-19 також залишається актуальною, оскільки закінчилася не сама пандемія, а пов'язаний із нею надзвичайний стан. Наразі у європейській популяції паралельно циркулюють віруси грипу та SARS-CoV-2, однак про випадки коінфекції SARS-CoV-2 і грипу повідомлялося майже винятково під час першої хвилі пандемії. Така коінфекція значно підвищувала імовірність госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) і смерті. З огляду на відмінності між 2020 і 2023 роками з погляду епідеміології та наявності вакцин, а також специфічного лікування проти COVID-19 доцільно не екстраполювати вищезазначені результати на теперішній час. Очікується, що характеристики коінфекції SARS-CoV-2 і респіраторних вірусів змінюватимуться в наступні сезони. Однак з огляду на те, що для COVID-19 і грипу виокремлюють однакові групи високого ризику, важливо, щоб представники цих груп отримали щеплення від обох вірусів.

Грип – непрогнозована загроза, що раз на 20-40 років провокує пандемію. Загалом пандемії є наслідком генетичної перебудови (насамперед мутацій та генетичних

реасортацій з вірусами грипу птахів або свиней). Пандемічний потенціал має лише вірус грипу типу А. Під час епідемічного сезону зазвичай переважає один конкретний штам вірусу. Координувана ВООЗ мережа GISRS (Global Influenza Surveillance & Response System), яка включає >155 установ у 122 країнах, активно відстежує активність грипу в усьому світі, а також рекомендує склад сезонної вакцини проти грипу 2 рази на рік для сезонів грипу в Північній і Південній півкулях. Вакцинація – найефективніший спосіб профілактики захворювання на грип і розвитку тяжких наслідків, хоча і не забезпечує 100% захисту через можливі неточності прогнозування антигенного складу. Відповідно до статистичних даних, популяційний рівень захисту від грипу в умовах вакцинації становить від 35-40 до 90%.

У промислово розвинених країнах епідемії грипу спричиняють втрату працездатності, відсутність людей на роботі / в школі, перевантаження медичних закладів у періоди піку захворюваності й смертей (особливо серед людей віком >65 років). У країнах, що розвиваються, ці епідемії зумовлюють високі показники смертності серед дітей. Це обумовлює потребу у вакцинації – провідній стратегії профілактики грипу, зокрема для запобігання тяжкому перебігу захворювання в осіб груп ризику.

В наш час доступні безпечні та ефективні вакцини, які використовуються вже понад 60 років. Наявні в усьому світі вакцини для контролю сезонного грипу мають високий профіль безпеки та ефективності, а також потенціал для запобігання значній захворюваності та смертності. ВООЗ рекомендує усім країнам розглянути питання про впровадження сезонних програм імунізації проти грипу. Незважаючи на це, охоплення груп ризику вакцинацією в Україні залишається низьким (рис.). Серед медичних працівників ситуація є дещо кращою, ніж у загальній популяції, хоча вакцинуються ≈¼ усіх медиків.

Групи особливого ризику тяжкого перебігу грипу та його ускладнень включають осіб похилого віку, вагітних і жінок до 2 тиж після пологів, дітей віком до 5 років, людей з індексом маси тіла ≥40 кг/м², осіб із супутніми захворюваннями легень, серця, нирок, печінки, а також ендокринними, неврологічними, гематологічними хворобами, імуносупресивними станами.

В літніх людей спостерігається найбільший тягар тяжкого перебігу грипу, його ускладнень, госпіталізацій, смертності. Аналогічно в осіб із супутніми захворюваннями спостерігається значно вищий ризик смерті від грипу, розвитку пневмонії та госпіталізації, у т. ч. у ВІТ. Статистичні дані свідчать, що в країнах високого рівня розвитку від грипу вакцинуються в межах 60-70% осіб похилого віку, що відібно відрізняється від вітчизняних показників.

Вагітні можуть мати підвищений ризик несприятливих наслідків вагітності при інфікуванні грипом. Систематичний огляд 2017 р. і метааналіз 2019 р. показали, що грип під час вагітності в 7 разів підвищував імовірність госпіталізації. Ризик тяжкого перебігу грипу під час вагітності посилюється за наявності супутніх захворювань, як-от астма, ВІЛ-інфекція, цукровий діабет, ожиріння. Систематичний огляд когортних досліджень за участю >2 млн учасників продемонстрував, що грип під час вагітності підвищує ризик мертвородження, але не чинить

значного впливу на виникнення передчасних пологів, смерть плода чи народження дитини з малою для гестаційного віку масою тіла або з низькою масою при народженні. Позицію щодо вакцинації вагітних від грипу підтримують усі міжнародні фахові організації. Так, Центри контролю і профілактики хвороб (CDC) зазначають, що одна доза вакцини проти сезонного грипу рекомендована протягом будь-якого триместру вагітності. За рекомендаціями ВООЗ, вакцина проти сезонного грипу (1 доза) має бути пріоритетною для вагітних і доступною для них упродовж усього року. У США охоплення вагітних вакцинацією від грипу становить 61,2%, а в усьому світі коливається у діапазоні 1,7-95%.

Результати досліджень серед дітей, отримані здебільшого в країнах із високим рівнем достатку, свідчать про те, що найбільша кількість епізодів грипу в 2017 р. сталася серед дітей віком <10 років, тоді як найвищий рівень смертності виявлено в літніх людей. Загалом на грип хворіє кожен п'ятий із невакцинованих дітей. У глобальному систематичному аналізі тягаря грипу серед дітей віком <18 років грип був пов'язаний із 10% госпіталізацій щодо респіраторних захворювань. Показники госпіталізації щодо грипу в країнах, що розвиваються, були в 3 рази вищими, ніж у промислово розвинених країнах (150 на 100 тис. дітей проти 48 на 100 тис. дітей на рік).

Підвищений ризик інфікування грипом мають медичні працівники. В метааналізі професійного ризику інфікування А(Н1N1) під час пандемії 2009 р. було виявлено значно вищий ризик серед медичних працівників, ніж серед населення загалом або спеціалістів в інших секторах. Особлива небезпека полягає у тому, що медичні працівники можуть інфікувати грипом уразливі групи населення.

Під час обрання вакцини доцільно надавати перевагу чотиривалентним препаратам, оскільки вони створюють захист проти обох ліній вірусу грипу В, перевагу одної з яких практично неможливо спрогнозувати. Вакцини також розподіляють на живі атенуовані, інактивовані, рекомбінантні та виготовлені на культурі клітин. Живі атенуовані вакцини призначаються здоровим невагітним віком 2-49 років, інактивовані – всім особам віком від 6 міс. і пацієнтам старшого віку, в т. ч. тим, які мають хронічні захворювання. В Україні переважно користуються інактивованими вакцинами.

Протипоказання до вакцинації – тяжкі алергічні реакції (анафілаксія) на попередню дозу вакцини чи її компоненти. Людям із відомою алергією на яйця можна вводити вакцину проти грипу, виготовлену на основі яєць, якщо вони перебувають під наглядом щонайменше 30 хв після цього в умовах, де доступна відповідна медична допомога. Застосування живої вакцини проти грипу протипоказане дітям із загостренням бронхіальної астми на момент вакцинації, а також дітям із тяжкою формою бронхіальної астми чи із прогресувальним імунодефіцитом; цим дітям слід вводити інактивовану вакцину.

Оптимальний час вакцинації проти грипу – це жовтень. Вакцинацію варто пропонувати доти, доки циркулюють віруси грипу та доступна вакцина, термін придатності якої не закінчився. Зусилля щодо вакцинації слід продовжувати протягом усього сезону, оскільки тривалість сезону грипу різна; в деяких громадах грип може з'явитися не раніше лютого чи березня. Вакцинацію проти грипу варто пропонувати і нещепленим особам, які вже перехворіли на грип протягом сезону, оскільки вакцина може захистити їх від інших циркулювальних вірусів грипу.

ВИСНОВКИ

1. Грип – вірусна інфекція з потенціалом тяжкого перебігу хвороби та летальних наслідків, особливо серед визначених груп ризику.
2. Активність циркуляції вірусів грипу наразі досягла рівня допандемічного періоду.
3. Вакцинація залишається найефективнішим і найбезпечнішим способом запобігання тяжкому перебігу грипу та його ускладненням.
4. Вакцинацію проти грипу слід пропонувати впродовж усього сезону та навіть тим пацієнтам, що вже перехворіли.
5. Ефективнішої профілактики грипу, ніж вакцинація, на сьогодні не існує.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Лариса Стрільчук

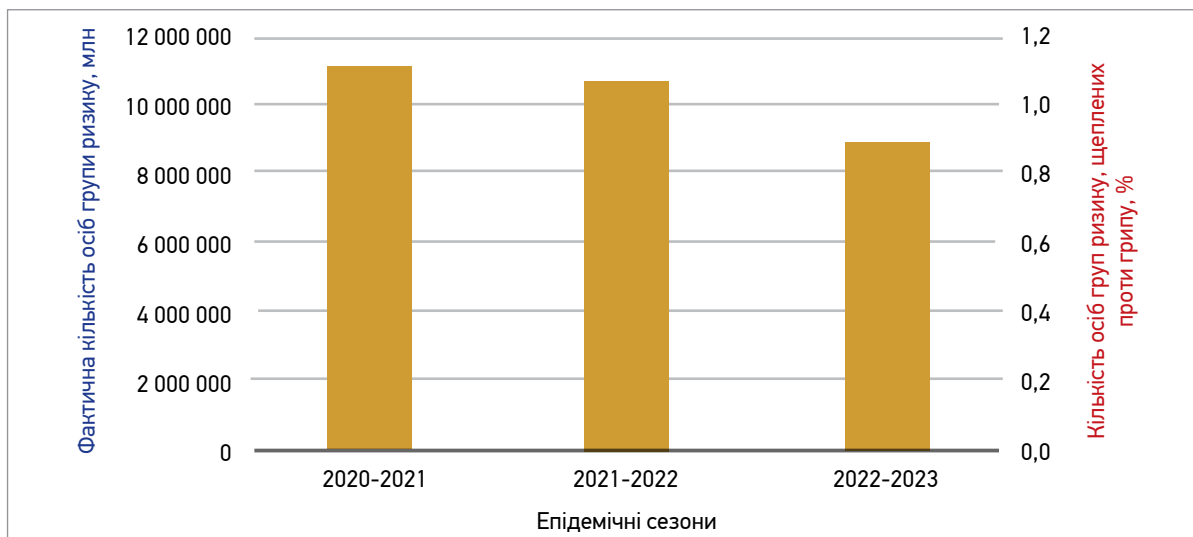


Рис. Охоплення вакцинацією груп ризику в Україні за останні 3 сезони

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

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

Зменшує продукцію глюкози печінкою³

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику³

Покращує утилізацію глюкози
тканинами³

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів³

Покращує активність
усіх відомих
транспортів глюкози³



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

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.

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

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

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

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



Ейкозапентаєнова кислота та цукровий діабет 2 типу

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ) є провідною причиною захворюваності та смертності хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Відомо, що діабетична дисліпопротеїнемія (ДЛП) залишається значним фактором ризику АССЗ у таких пацієнтів. Однак зростає кількість доказів того, що ліпідознижувальна терапія (використання статинів) пов'язана з довгостроковими патофізіологічними змінами гомеостазу глюкози та розвитком ЦД 2 типу. З огляду на важливість гіполіпемічної терапії для хворих із діабетичною (атерогенною) ДЛП проводиться інтенсивний пошук нових ліпідомодифікувальних лікарських засобів (ЛЗ).

За останні 20 років поява нестатинних препаратів для зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) значно змінила ландшафт лікування ДЛП. Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалено використання езетимібу, інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізину/кексину типу 9 (PCSK9) (еволокумаб, алірокумаб), бемпедоевої кислоти та її комбінації з езетимібом, евінакумабу, а також інших ЛЗ, зокрема ікосапенту етилу (ІПЕ). Американські та європейські рекомендації щодо лікування ДЛП включають використання інгібіторів PCSK9 для пацієнтів із дуже високим ризиком АССЗ (із або без ЦД), максимально переносимих доз статину й езетимібу для хворих, у яких недостатньо контролюється рівень ХС ЛПНЩ за допомогою статинів. Однак, незважаючи на використання статинів, у пацієнтів із досягнутим цільовим рівнем ХС ЛПНЩ усе ще може спостерігатися залишковий ризик АССЗ, частково пов'язаний із підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ). Окрім того, в хворих зі стійко підвищеним рівнем ТГ натще >200 мг/дл (>2,26 ммоль/л), які отримують максимально переносиму терапію статинами, додавання фібрів або високих доз ω-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) може бути корисним для подальшого зниження рівня ХС ЛПНЩ. Проте результати дослідження PROMINENT із застосуванням пемафібрату не продемонструвало жодної користі від терапії щодо зниження ризику АССЗ у хворих на ЦД із підвищеним рівнем ТГ і низькими показниками холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), однак продемонструвало зростання концентрації ХС ЛПНЩ у групі лікування.

В американських та інших міжнародних настановах рекомендовано використання статинотерапії високої інтенсивності в усіх дорослих із ЦД, інгібіторів PCSK9 високої інтенсивності для хворих із підвищеним ризиком АССЗ, ІПЕ (високоочищена ейкозапентаєнова кислота, ЕПК) для пацієнтів із високим ризиком АССЗ і підвищеним рівнем ТГ. Зокрема, в 2019 році опубліковано результати випробування REDUCE-IT. Загалом обстежено 8179 пацієнтів із діагностованими АССЗ або ЦД, а також іншими факторами ризику, які отримували терапію статинами, мали рівень ТГ натще 135-499 мг/дл (1,52-5,63 ммоль/л), ХС ЛПНЩ 41-100 мг/дл (1,06-2,59 ммоль/л). Продемонстровано, що серед хворих із гіпертригліцеридемією, незважаючи на застосування статинів, ризик ішемічних подій, включаючи серцево-судинну смерть, був значно нижчим серед пацієнтів, котрі отримували 2 г ІПЕ 2 р/день, ніж у групі плацебо. Нещодавно зареєстроване дослідження RESPECT-EPA має граничне значення для первинної кінцевої точки (ПКТ), однак досягло вторинної кінцевої точки з відносним зниженням ризику завдяки терапії ІПЕ (що відповідає результатам, отриманим у REDUCE-IT). У 2022 році Американською асоціацією клінічних ендокринологів (ААСЕ) опубліковано настанови, де повідомляється, що на сьогодні, крім ІПЕ, не доведено, що терапія риб'ячим жиром запобігає розвитку та/або прогресуванню АССЗ.

Омега-3 поліненасичені жирні кислоти та дієта

Відомо, що існують 3 типи ω-3 ПНЖК: α-ліноленова кислота (АЛК), ЕПК і докозагексаєнова кислота (ДГК). В організмі відбувається поетапне перетворення АЛК на ЕПК, отже, і на ДГК, але ця модифікація становить

<15%, що недостатньо ефективно для задоволення потреб здоров'я. Саме тому ДГК та ЕПК вважаються незамінними жирними кислотами (ЖК). Вживання ω-3 ПНЖК асоціюється з низьким кардіометаболічним ризиком і зменшенням активності запального процесу. Всесвітня організація охорони здоров'я та Європейське агентство з безпеки продуктів харчування (EFSA) рекомендують для здорових дорослих щоденне вживання 250-500 мг ЕПК і ДГК. Водночас повідомляється, що рівні циркулювальної ЕПК у жителів західного світу зазвичай низькі. Передбачається, що підвищене споживання ЕПК та інших ω-3 ПНЖК має зменшувати низку факторів ризику, які сприяють кардіометаболічним захворюванням. Однак споживання ω-3 ПНЖК зазвичай недостатнє через їхні обмежені джерела. Найкращі джерела ω-3 ПНЖК – оселедець, лосось, анчоуси, райдужна форель і сардини.

Дієтичні стратегії є життєво важливими для лікування ЦД 2 типу та факторів ризику розвитку АССЗ. Дієтотерапії слід приділити особливу увагу, оскільки пацієнти із ЦД 2 типу найгірше дотримуються дієтичних рекомендацій. Результати дослідження NHANES показали, що рівень глюкози натще в дорослих з ожирінням є обернено пропорційним споживанню ЕПК. Моделі харчування, як-от середземноморський стиль, дієтичні підходи згідно з DASH, контрольована вуглеводна дієта, ефективні для зниження факторів ризику АССЗ і контролю глікемії. Згідно з результатами інтервенційних досліджень, різноманітність моделей харчування також може бути доцільною для осіб із переддіабетом, включаючи середземноморську та схеми харчування з низьким вмістом вуглеводів.

Рецептурні форми ω-3 ПНЖК

У США для лікування дорослих із тяжкою гіпертригліцеридемією схвалено 3 рецептурні форми ω-3 ПНЖК:

- 1) ОМ3ФА етиловий ефір (ОМ3ЕЕ), суміш етилового ефіру ω-3 ПНЖК, здебільшого ЕПК і ДГК (Lovaza®, Omtryg™ і генерики);
- 2) ІПЕ, етиловий ефір ЕПК (Vascepa®);
- 3) ω-3 карбонові кислоти (ОМ3СА), суміш ω-3 ПНЖК у формі вільних ЖК (ВЖК), здебільшого ЕПК, ДГК, докозапентаєнова кислота (ДПК) (Epanova®).

У затверджених дозах усі препарати суттєво знижують рівень ТГ і холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Композиції, що містять ДГК, також можуть підвищувати рівень ХС ЛПНЩ. Однак це не супроводжується зростанням вмісту холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності (ХС неЛПВЩ), який, як вважається, є кращим показником ризику АССЗ у цієї групи пацієнтів.

Ікосапент етил

ІПЕ затверджено FDA для таких показань: доповнення до дієти з метою зниження рівня ТГ у дорослих пацієнтів із тяжкою (≥500 мг/дл, ≥5,65 ммоль/л) гіпертригліцеридемією. Американська асоціація серця (АНА) завдяки опрацюванню нових доступних стратегій зниження ризику АССЗ оновила рекомендації щодо лікування пацієнтів зі стабільним хронічним коронарним синдромом (ХКС) і ЦД 2 типу. Зокрема, одним із ЛЗ першої лінії названо ІПЕ – препарат, схвалений для рутинного використання в пацієнтів, зокрема в хворих із ХКС і ЦД 2 типу, за умови, що рівень ТГ у крові становить >150 мг/дл (1,7 ммоль/л).



В.О. Сергієнко



О.О. Сергієнко

Результати дослідження REDUCE-IT продемонстрували безпечність та ефективність ІПЕ. Своєю чергою, контролером ціноутворення ЛЗ оприлюднено висновки звіту, в якому розглядалася економічна ефективність ІПЕ. Зокрема, на думку фахівців, риб'ячий жир є економічно ефективним доповненням до терапії статинами для пацієнтів із патофізіологічно-високими рівнями ТГ порівняно з монотерапією статинами (Synnott P.G. et al., 2020).

Ікосапент етил: механізм дії

ІПЕ – унікальний ЛЗ, оскільки містить винятково ЕПК, котра, як вважають, здатна забезпечити зниження ризику АССЗ. ЕПК має хімічну структуру, що дозволяє їй змінювати властивості клітинних мембран, тоді як арахідонова кислота (АК) продукує прозапальні та протромботичні форми, а ЕПК чинить протилежний ефект. Вважається, що збільшення співвідношення ЕПК/АК підвищує серцево-судинні переваги, тоді як нижчі показники асоціюються з підвищенням ризику АССЗ. Це пояснюється медіаторами, пов'язаними з ЕПК і АК. Простагландину Е2, лейкотрієну В4 і тромбоксану А2, метаболітам АК належить певна роль у збільшенні проникності судин і вазодилатації, посиленні місцевого кровотоку, індукції вивільнення лізосомальних ферментів, сприянні активації та агрегації тромбоцитів (Nelson J.R., Raskin S., 2019). ЕПК метаболізується до тромбоксанів, простагландинів і лейкотрієнів, які чинять антикоагулянтну та протизапальну дію. Крім того, продукти метаболізму ω-3 ПНЖК (протектини, резолвіни, марезини) також мають протизапальні властивості, отже, протидіють активації запальної реакції при АССЗ (Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A., 2017). Запалення зазвичай контролюється резолвінами – класом сполук, що «вимикають» запалення, а також стимулюють процеси відновлення тканин. Резолвіни, що утворюються з ω-3 ПНЖК, поєднуються з G-білково-зв'язувальним рецептором 32 (GPR32) та їх активують. Передача сигналів через GPR32 активно зупиняє запальні процеси в атеросклеротичних бляшках (Huston J., 2023). Агонізм GPR120, кодованого геном білка, рецептора ω-3 ПНЖК, має потужну протизапальну дію, блокуючи передачу сигналів багатьох прозапальних медіаторів (Secor J.D. et al., 2021). GPR120 функціонує як рецептор/сенсор ω-3 ПНЖК. *In vivo* продемонстровано, що GPR120 опосередковує потужні інсулін-сенситивізуювальні та протидіабетичні ефекти шляхом пригнічення макрофаго-індукованого запалення тканин (Carullo G. et al., 2021).

Різниця між ефектами ЕПК і ДГК може бути частково пов'язана із субфракціями ліпопротеїнів, на які вони впливають (Yang Z.H. et al., 2020). Вважається, що ДГК сприяє перенесенню ліпідів до ядра, знижує експресію ЛПНЩ-рецепторів, отже, і кліренс ХС ЛПНЩ, опосередкований ЛПДНЩ на ЛПНЩ, що зумовлює збільшення рівня ХС ЛПНЩ. Окрім того, вважається, що ЕПК пригнічує етапи шляху атерогенезу, знижує рівні ТГ і ХС неЛПВЩ, активує протизапальні та антитромботичні медіатори, покращує функцію ендотелію (Nelson J.R., Raskin S., 2019). Відомо, що зростання серцево-судинного ризику корелює зі втратою оксиду азоту (NO) та NO-опосередкованою вазодилатацією. ЕПК продемонструвала підвищення ефективності зв'язування ендотеліальної синтази NO (eNOS) і NO/пероксинітриду (NO/ONOO-), тоді як ДГК не впливає на ONOO-. Метаболітам ω-3 ПНЖК належить багатofакторна роль за приєднання / прогресування АССЗ.

11 проблем, спричинених дефіцитом вітаміну D, в осіб із діабетом

Дефіцит вітаміну D є проблемою громадського здоров'я, яка стосується мільярдів людей і спричиняє численні ускладнення здоров'я. Глобальне збільшення випадків дефіциту вітаміну D може бути пов'язано із малорухливим способом життя, вживанням нездорової їжі, зменшенням активності на свіжому повітрі та меншим впливом сонячного світла. Останніми роками різко зріс інтерес до вивчення ролі вітаміну D в організмі людини та за різних захворювань [1, 2].

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – одне з найпоширеніших неінфекційних захворювань, що в наш час зростає швидкими темпами та лише набирає обертів [3]. У 2017 році оцінено, що 451 млн людей у світі має діабет; очікується, що це число зросте до 693 млн до 2045 року [4]. Останніми роками було встановлено, що ЦД 2 типу також пов'язаний із дефіцитом вітаміну D.

Вітамін D – жиророзчинний вітамін, що існує у двох основних формах: ергокальциферол (вітамін D₂) і холекальциферол (вітамін D₃). Вітамін D₂ може синтезуватися рослинами та грибами, тоді як D₃ здатен синтезуватися в організмі людини під дією сонячного світла. Синтез вітаміну D у шкірі під впливом ультрафіолетового (УФ) випромінювання є основним джерелом вітаміну в організмі. Коли шкіра людини зазнає впливу УФ-опромінювання, 7-дегідрохолестерин, що зберігається в шкірі, перетворюється на превітамін D₃ і згодом термоізомеризується у вітамін D₃.

Вітамін D також можна отримати з молочних продуктів, жирної риби, спеціально збагаченої їжі та харчових добавок [5, 6]. На рисунку схематично зображено метаболізм, джерела й основні ефекти вітаміну D в організмі людини.

Широко відома роль вітаміну D у мінералізації кісткової тканини, але на цьому його біологічні ефекти не вичерпуються. Епідеміологічні дослідження показали, що дефіцит вітаміну D корелює з виникненням і прогресуванням багатьох хронічних захворювань [7]. Як виявилось під час детальнішого вивчення, вітамін D має вирішальне значення для багатьох позаскелетних процесів, включаючи імунітет і запалення, синтез інсуліну, а тому залучений до патогенезу таких захворювань, як метаболічний синдром (МС), діабет, рак і астма [8]. Численні дослідження свідчать про те, що дефіцит вітаміну D може відігравати значну роль у контролі глікемії та розвитку ускладнень діабету [9].

Колективом учених із Малайзії [10] уперше було систематизовано наявні

докази впливу дефіциту вітаміну D на результати лікування пацієнтів із ЦД 2 типу. На підставі систематичного огляду автори сформулювали 11 проблем, з якими мають справу лікарі та пацієнти.

Огляд досліджень

Систематичний пошук літератури в електронних базах даних PubMed, WOS і SCOPUS був проведений із листопада 2022 по 31 січня 2023 року. Загалом 39 статей включено до повнотекстової оцінки після ретельного відбору та перевірки. Лише 33 статті відповідали критеріям включення; їх і було включено до огляду [10]. Серед цих 33 статей 3 виявилися проспективними когортними дослідженнями, 16 – перехресними випробуваннями, 14 – дослідженнями типу «випадок – контроль». Випробування проводилися в Єгипті, Китаї, Саудівській Аравії, США, Індії, Греції, Японії, Іспанії, Ірані, Іраку, Швеції та Великій Британії. Вибрані статті були опубліковані між 2012 і 2022 роками. Результати досліджень щодо впливу дефіциту вітаміну D на здоров'я пацієнтів із ЦД 2 типу узагальнено в переліку з 11 проблем (табл.).

Таблиця. Проблеми дефіциту вітаміну D, їхній вплив на здоров'я пацієнтів із ЦД 2 типу та кількість досліджень, у яких вони були виявлені [10]

Психічне здоров'я	Знижений психічний добробут, депресія	2
	Когнітивні порушення	2
Мікросудинні ускладнення	Діабетична ретинопатія	5
	Діабетична нейропатія	2
	Діабетична нефропатія	1
	Діабетичні виразки стопи	5
Макросудинні ускладнення	Атеросклероз сонних артерій	1
	Захворювання периферичних артерій	2
МС	Підвищений ризик розвитку МС	1
Ожиріння	Накопичення вісцерального жиру	1
	Підвищення індексу маси тіла	1
Артеріальний тиск	Гіпертензія	1
	Підвищення діастолічного тиску	1
Дисліпідемія	Підвищений ризик дисліпідемії	1
Контроль глікемії	Поганий контроль глікемії	7
	Інсулінорезистентність	2
Нервові проблеми	Порушення функції парасимпатичних нервів	1
М'язово-скелетні проблеми	Зниження мінеральної щільності кісткової тканини	2
	Зниження сили м'язів	1
	Зниження фізичного та психологічного компонентів якості життя	2

Дефіцит вітаміну D і психічне здоров'я

Фактори харчування можуть відігравати важливу роль у стані психічного здоров'я пацієнтів із ЦД 2 типу. Два дослідження, включені до огляду [10], показали, що дефіцит вітаміну D пов'язаний зі зниженим

психічним добробутом і депресією. Виявилось, що вітамін D має вирішальне значення для синтезу серотоніну, а цей нейромедіатор регулює самопочуття та настрій людини. Дослідження «випадок – контроль» підтвердило, що пацієнти з депресією мали нижчий рівень вітаміну D, ніж здорова група. Крім того, рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження показало, що добавки вітаміну D є ефективними для зменшення симптомів легкої та помірної депресії у пацієнтів із ЦД 2 типу [11].

Дефіцит вітаміну D і мікросудинні ускладнення

Мікросудинні ускладнення ЦД 2 типу пов'язані з тяжкою захворюваністю та смертністю, чинять значне економічне навантаження. 12 досліджень з огляду [10] продемонстрували значний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і мікросудинними ускладненнями, як-от діабетична ретинопатія, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія та діабетичні виразки на стопі. Метааналіз довів, що вітамін D здатний зменшувати протеїнурію та захищати від ураження нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу [12]. Що стосується діабетичної нейропатії, дефіцит вітаміну D може перешкоджати ноцицепторним функціям, спричиняючи ушкодження нервів, що зумовлює зниження сприйняття болю і підвищення ризику травмування. Крім того, низький рівень вітаміну D пов'язаний зі збільшенням тяжкості діабетичної ретинопатії. Висловлено припущення, що дефіцит вітаміну D може відігравати певну роль у патогенезі діабетичної ретинопатії через вплив на імунну систему та ангіогенез. Дослідження в Китаї показало, що дефіцит вітаміну D був суттєво пов'язаний із більшою поширеністю діабетичних виразок стопи серед пацієнтів із ЦД 2 типу. Ще 1 метааналіз довів чіткий зв'язок між дефіцитом вітаміну D із синдромом діабетичної стопи [13].

Дефіцит вітаміну D і макросудинні ускладнення

Макросудинні ускладнення діабету (ішемічна хвороба серця та мозкові інсульти) становлять основну причину смертності цієї категорії пацієнтів. Окрім того, прогресувальний атеросклероз і коморбідні порушення гемодинаміки зумовлюють патологічне ремоделювання судинного русла та погіршення кровопостачання практично всіх органів [14]. Саме тому ЦД 2 типу вважають судинним захворюванням. Попередні випробування продемонстрували, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з атеросклерозом периферичних артерій і сонних артерій. У 2 дослідженнях доведено, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією, а також із жорсткістю артерій, що має значення в патогенезі захворювання периферичних артерій. Окрім того, Ding і співавт. виявили, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з утворенням бляшок у сонній артерії [15].

Дефіцит вітаміну D і МС

МС також є одним із наслідків дефіциту вітаміну D. Під цим терміном розуміють кластер метаболічних дисрегуляцій, що включає резистентність до інсуліну, атерогенну дисліпідемію, центральне ожиріння та гіпертензію [16]. В останніх дослідженнях показано тенденцію до збільшення

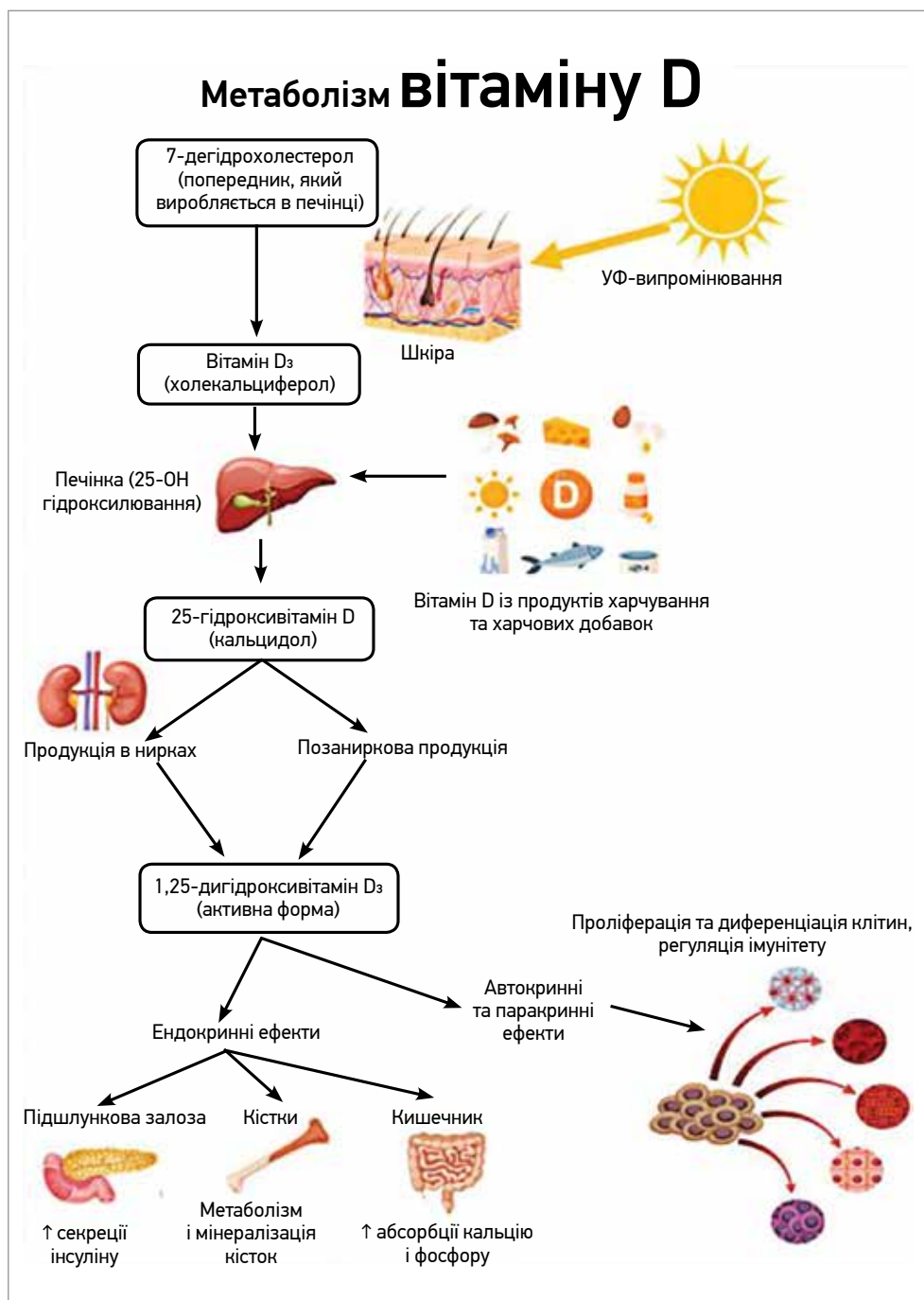


Рис. Метаболізм, джерела й основні ефекти вітаміну D [10]

ЗМІСТ

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Вакцинація проти грипу: кому, коли та для чого?	
Я.Ю. Романишин	3
Сучасні принципи етіотропної терапії ГРВІ	
К.В. Юрко	31
Гострі респіраторні вірусні інфекції:	
лікувати не треба чекати	
О.А. Голубовська, Л.В. Беш, М.М. Островський та ін.....	33-35

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Перегляд ролі метформіну в лікуванні цукрового діабету 2 типу.	
Клінічні переваги та плейотропні ефекти.....	5
Ейкозапентаєнова кислота та цукровий діабет 2 типу	
В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко.....	6-7, 10
11 проблем, спричинених дефіцитом вітаміну D, в осіб із діабетом	8-9

ФАРМКОМПАНІЯ

«Берлін-Хемі» в Україні: 30 років довіри та визнання.....	14-15
--	-------

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Диференційна діагностика цервікогенних больових синдромів	
С.Г. Сова.....	16-17
Сон на «нулі»: як під час війни зберегти фізичне та психічне здоров'я.....	18-19
Посттравматичний стресовий розлад під час війни: можливості розширення терапевтичного діапазону.....	20-21
Нейроотологія у 2023 році: оновлений огляд.....	22-23

КАРДІОЛОГІЯ

Сплеск «новизни» антигіпертензивних препаратів центральної дії в європейських рекомендаціях 2023 року	
Н.Ю. Осовська.....	24-25



**Дослідження III фази:
Канефрон® Н як монотерапія
в лікуванні гострих
неускладнених циститів**

**Результати клінічного дослідження*:
Канефрон® Н (BNO 1045) за ефективністю
порівнянний з лікуванням антибіотиками**

Склад **Канефрону Н** - спеціальний екстракт BNO 1040 (краплі), BNO 1045 (таблетки) з листя розмарину, трави золототисячника та кореня любистку



Трава золототисячника



Листя розмарину



Корінь любистку

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

«Берлін-Хемі» в Україні: 30 років довіри та визнання



Цьогоріч представництво компанії «Берлін-Хемі/А.Менаріні» в Україні святкує 30-річний ювілей успішної та інколи непростой діяльності на висококонкурентному вітчизняному фармацевтичному ринку. Немає універсальних рецептів підкорення вершин лідерства у фармакологічній індустрії, але без якісних лікарських засобів і щирого прагнення приносити користь суспільству в цій сфері нічого робити. Це базові складові, які допомогли компанії заслужити довіру та визнання лікарів і пацієнтів. Довгі 30 років сумлінної праці були сповнені цікавими (часом навіть революційними для галузі) проектами, успішними запусками нових продуктів і лідерством у багатьох напрямках, чому сприяли особисті та професійні якості монолітної команди співробітників компанії. Утім, незламний характер і справжній бойовий дух згуртованого колективу представництва компанії «Берлін-Хемі/А.Менаріні» було продемонстровано з початком повномасштабного вторгнення, коли допомоги потребували українські військові та мільйони наших співвітчизників, що опинилися в складному становищі без доступу до життєво необхідних лікарських засобів. Українському представництву компанії «Берлін-Хемі/А.Менаріні» дійсно є чим пишатися та про що розповісти, однак історію його становлення і розвитку слід почати розглядати як складову успішної міжнародної компанії BERLIN-CHEMIE/MENARINI Group.



іхні страждання. Компанія BERLIN-CHEMIE/MENARINI Group постійно реалізує ці корпоративні цілі в різних куточках світу, щоб покращувати якість життя пацієнтів.

Останніми роками невпинно розширюються лінійка лікарських засобів компанії, кількість представництв, співробітників, отже, й змінюються фінансові результати її діяльності. Станом на 2023 рік представництва компанії BERLIN-CHEMIE/MENARINI Group наявні в понад 140 країнах світу, а загальна кількість її співробітників перевищує 17 000 осіб. Велику увагу керівництво компанії приділяє інноваціям і науковим розробкам із подальшим їх втіленням у лікарські засоби. Наразі понад 900 співробітників корпорації працюють у науково-дослідних центрах.

життя нашого населення. Відчуваючи відповідальність за забезпечення вкрай необхідними та важливими лікарськими препаратами українських пацієнтів, компанія зберегла всю лінійку своєї продукції на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Саме відповідальне та соціально орієнтоване ведення бізнесу є важливою складовою стратегії діяльності українського представництва «Берлін-Хемі/А.Менаріні», що наблизитиме нашу перемогу.

Відчуваючи реальну небезпеку втрати української державності та особисту відповідальність за долю нашої Батьківщини, чимало співробітників українського представництва «Берлін-Хемі/А.Менаріні» долучилися до лав Збройних сил.

Історія та розвиток BERLIN-CHEMIE/MENARINI Group

Історія становлення компанії BERLIN-CHEMIE бере свій початок із 1890 року, коли німецький фармацевт Йоганнес Кальбаум заснував хіміко-фармацевтичну компанію Kahlbaum Laborgräparate (Лабораторні препарати Кальбаума) в місті Адлерсхоф (нині район Берліну). На початку XX ст. компанія Kahlbaum Laborgräparate вже мала в штаті понад 250 працівників, виготовляла більше 1000 різних лабораторних хімікатів, а також і перші лікарські засоби.

У 1927 році відбулося злиття Kahlbaum Laborgräparate з компанією Schering, після чого вона змінила свою назву на Schering-Kahlbaum AG. Із часом новоутворена компанія переглянула свою стратегію розвитку, зосередившись переважно на виробництві фармацевтичних продуктів.

Після завершення Другої світової війни компанія втратила багато виробничого та лабораторного обладнання.

Із середини 1950-х років компанія отримала назву VEB Berlin-Chemie. Протягом подальших років державне підприємство перетворилося на одну з найбільших хімічних компаній, що виробляла лікарські засоби. Крім препаратів, компанія займалася виробництвом пестицидів та інших засобів для сільського господарства.

Незадовго до падіння Берлінського муру компанія перетворилася на товариство з обмеженою відповідальністю, маючи чіткі перспективи на краще майбутнє. Із цього часу компанія BERLIN-CHEMIE спеціалізувалася винятково на фармацевтичній продукції, а також модернізувала своє виробництво відповідно до міжнародних стандартів. Після об'єднання Німеччини колишнє Управління з керування державною власністю отримало завдання продати новостворене підприємство BERLIN-CHEMIE AG, яке згодом було виставлено на міжнародний тендер.

У 1992 році відома італійська фармацевтична компанія MENARINI Group придбала компанію BERLIN-CHEMIE AG. Так протягом останніх десятиліть компанія BERLIN-CHEMIE перетворилася на успішного міжнародного виробника ліків.

Сьогодні BERLIN-CHEMIE як складова міжнародної успішної групи MENARINI Group демонструє стале зростання й успішне розширення. Запускаючи продукти, які враховують медичні вимоги як пацієнтів, так і лікарів, компанія BERLIN-CHEMIE/MENARINI Group може запропонувати своїм клієнтам широкий асортимент продуктів, зокрема у сфері кардіології, захворювань дихальних шляхів, діабету, подагри та онкологічних захворювань. Мета компанії – швидко випускати на ринок нові лікарські продукти в межах партнерства та ліцензійних угод з іншими компаніями на міжнародному й національному рівні. Такий підхід надає змогу лікарям і пацієнтам отримувати доступ до ширшого асортименту інноваційних терапевтичних рішень.

Стратегічні корпоративні цілі компанії BERLIN-CHEMIE/MENARINI Group пов'язані з науково-дослідницькою роботою та інтернаціоналізацією. Обидві стратегії спрямовані на те, щоб пацієнти в усьому світі мали доступ до інноваційних продуктів, які полегшують

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні» в Україні

Українське представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні» було відкрито ще в далекому 1993 році. Завдяки згуртованому та об'єднаному спільною метою колективу співробітників компанія за нетривалий проміжок часу досягла чималих результатів і продовжує залишатися однією з найсильніших команд на фармацевтичному ринку України. Баланс талановитих людей, влучних та нестандартних рішень, якісних продуктів і розумних цін дозволили досягти вершин лідерства у фармацевтичній індустрії та з упевненістю дивитися в майбутнє. Утім, віра в сталий розвиток компанії та подальші перспективи були грубо обірані 24 лютого 2022 року – з початком повномасштабного вторгнення російських окупантів в Україну.

З початком бойових дій значно загострилася проблема забезпечення Збройних сил України, медичних установ і пацієнтів лікарськими засобами, адже чимало складів із медикаментами було знищено під час обстрілів і бомбардувань, а логістичні маршрути порушилися. Компанія «Берлін-Хемі» не стояла осторонь цих проблем та однією з перших відгукнулася на зростаючі потреби українського народу в якісних та ефективних препаратах. Компанія почала налагоджувати безперервне постачання лікарських засобів, у тому числі у вигляді гуманітарної допомоги. Також за сприяння компанії було організовано постачання гуманітарної допомоги через міжнародні центри допомоги. В той період невизначеності та фінансової нестабільності це мало критично важливе значення для хворих.

З початком війни представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні» щодня намагається брати участь у збереженні здоров'я і поліпшенні якості

Продуктовий портфель «Берлін-Хемі/А.Менаріні»

Сьогодні лінійка препаратів «Берлін-Хемі/А.Менаріні» містить чимало лікарських засобів, багато з яких є оригінальними препаратами. Свідчення якості та популярності продуктів – неодноразові перемоги українського представництва «Берлін-Хемі/А.Менаріні» в номінаціях у конкурсах «Панацея», а також у номінації «Компанія року» серед зарубіжних виробників.

Продуктовий портфель представництва налічує понад 40 найменувань лікарських засобів. У ньому представлено широкий спектр препаратів для лікування серцево-судинних, ендокринних захворювань, а також лікарських засобів, що застосовуються в діабетології, при лікуванні запальних захворювань тощо. Назви таких продуктів, як Німесил®, Дексалгін®, Диклоберл®, Леркамен®, Небілет®, Мезим®, Трифас®, Ніксар®, Сюфор®, Еспумізан®, L-Тироксин Берлін-Хемі, Ліотон®, Аденурік®, Йодомарин®, Фастум гел®, Респіро Миртол тощо, добре відомі українським лікарям та пацієнтам. Цей перелік постійно поповнюється новими перспективними брендами. Сьогодні асортимент «Берлін-Хемі/А.Менаріні» включає дедалі більшу кількість оригінальних лікарських засобів. У найближчому майбутньому планується виведення на український фармацевтичний ринок декількох інноваційних продуктів.

Сьогодні дослідницька діяльність компанії зосереджена на відкритті та розробці ефективних препаратів для боротьби з онкологічними захворюваннями, патологією серцево-судинної системи. Нещодавно низку інноваційних препаратів компанії «Берлін-Хемі/А.Менаріні» схвалено Європейським агентством лікарських засобів (EMA), Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для застосування в клінічній практиці.



Диференційна діагностика цервікогенних больових синдромів



С.Г. Сова

12-15 вересня в м. Львів (з онлайн-трансляцією) відбулася міжнародна науково-практична конференція «XV Нейросимпозіум». У рамках цього наукового заходу з доповіддю, присвяченою проблематиці цервікогенних больових синдромів, виступив професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Геннадійович Сова.

На початку доповіді спікер звернув увагу на актуальність проблеми, яку, зокрема, підтвердило дослідження BURDEN, проведене в Німеччині в 2020 році. Це дослідження продемонструвало, що за частотою виникнення цервікалії та цервікокраніалгії практично не відрізняються від болю в нижній ділянці спини, особливо в жінок. Майже в 40% випадків біль одночасно турбує у двох локалізаціях.

Така частота поширення болю в шії на-самперед зумовлена хронічним стресом, емоційною напругою, персистувальною депресією, виникненням міофасціального, м'язово-тонічного синдромів; у 80% випадків біль має неспецифічний характер. Якщо врахувати всі причини цервікалії, 18% із них займають спондилоартропатії. До інших причин також належать:

- «текстова / комп'ютерна шия»;
- невропатії спинномозкових нервів і гілок шийного сплетення;
- компресійно-ішемічні радикулопатії, синдром верхньої апертури грудної клітки;
- фіброміалгія та ноципластична цервікалії;
- спінальні стенози;
- оперізувальний герпес;

Таблиця 1. Індикаторні ділянки, за якими проводиться топічна діагностика неврологічних розладів

Корінець / сегмент	Індикаторна ділянка
C2	Потилиця
C3	Шия
C4	Надключична зона
C5	Дельтоподібна зона
C6	Великий палець
C7	Середній палець
C8	Мізинець
D1	Внутрішня поверхня передпліччя

• вісцерогенні болі (кардіальна патологія, захворювання ЛОР-органів, шлунково-кишкового тракту) тощо.

Візуалізація допомагає установити точний діагноз, але це не вирішує проблеми ранньої діагностики, оскільки, за даними J.G. Jarvik і співавт. (2002) та R. Chou і співавт. (2016), у 95% випадків на МРТ знаходять дегенеративні зміни різного ступеня в пацієнтів без скарг (30% – протрузії міжхребцевих дисків,

Таблиця 2. Сенсорні індикаторні ділянки, за якими проводиться топічна діагностика неврологічних розладів

Плечове сплетення (ПС)	Сенсорна індикаторна ділянка
Первинний верхній	Плече
Первинний середній	Зовнішня поверхня передпліччя, тил кисті
Первинний нижній	Долона, мізинець, літтьова поверхня кисті
Нерв	Індикаторна ділянка
Великий потиличний	Медіальні відділи потиличної зони
Малий потиличний	Латеральні відділи потиличної зони
Великий вушний	Шкіра за вушною мушлею, мочка вуха
Поперечний нерв шії	Передньобокова поверхня шії
Надключичні нерви	Надключична ділянка

20% – стеноз спінального каналу, 7% – кили міжхребцевих дисків).

Саме тому лише клініко-рентгенологічне зіставлення надає змогу встановити правильний топічний діагноз.

Міофасціальний больовий синдром (МФБС) виникає унаслідок тривалого перебування в нефізіологічній позі, перевантаження нетренованих м'язів, переохолодження, емоційних розладів, захворювань внутрішніх органів і хребта.

Міжнародні діагностичні критерії МФБС (Тревелл Д. і Сімонс Д., 1989)

Великі (необхідна наявність усіх 5):

- скарги на локальний або регіональний біль;
- обмеження обсягу рухів;
- пальпаторно тугий тяж (ТТ) у м'язі;
- ділянка підвищеної чутливості в межах ТТ;
- наявність зони відображеного болю для ураженого м'яза.

Малі (необхідна наявність 1 із 3):

- відтворюваність болю при стимуляції ТТ (симптом стрибка);
- здригання під час пальпації ТТ;
- зменшення болю в разі розтягнення ураженого м'яза.

Доповідач наголосив, що варто пам'ятати про «німі» тригерні точки, які не спричиняють класичного регіонального болю і слабкості ураженого м'яза. Такі точки провокують відбитий біль; їхнє виявлення є важливим як для встановлення діагнозу, так і для призначення терапії. У багатьох випадках пацієнту достатньо продемонструвати декілька вправ, які він повинен регулярно робити, щоб мати відчутне полегшення або навіть усунення симптомів.

Поширеною проблемою є міофасціальний синдром трапецієподібного м'яза, за наявності якого під час м'язово-мануального тестування пацієнт визначає біль у шії (верхня ділянка), коли:

- за фіксованого хребта та голови піднімає лопатку;
- при фіксованій лопатці розгинає голову і шию.

Основні скарги:

- ниючий біль у шії, міжлопатковій зоні, надпліччі, лопатці та плечі;
- слабкість відповідних рухів.

На другому місці за частотою – синдром м'яза, що піднімає лопатку, для якого характерний ниючий біль у шії, верхньомедіальному куті лопатки, руці та ділянці серця.

Під час тестування визначається посилення болю при:

- відтягуванні руки та лопатки вперед;
- напруженій прониції кисті, заведеної за попереки.

Також спостерігається зниження м'язової сили порівняно зі здоровим боком при високоспецифічних і чутливих резистивних тестах.

Міофасціальний синдром ремінних м'язів голови характеризується такими симптомами:

- біль у шії з іррадіацією в тім'я;
- біль у шії та міжлопатковій зоні з іррадіацією в зовнішній кут ока та скроню;
- слабкість відповідних рухів.

Для діагностики додатково використовуються резистивні тести.

Диско-радикулярний конфлікт (або компресійно-ішемічна радикулопатія) належить до сегментарних порушень і має таку симптоматику:

- біль у руці, надпліччі, потиличній ділянці є сильнішим, ніж у шії;
- біль посилюється під час рухів, кашлю, чхання (вертеброгенний характер);
- сегментарно-корінцеві сенсорно-моторні та вегетативні порушення;
- позитивний симптом натягу Нері;
- анталгічна поза, рефлекторний сколіоз, м'язовий дефанс.

Для кожного корінця і сегмента існують індикаторні ділянки, за якими проводиться топічна діагностика неврологічних розладів у ділянці шії (табл. 1, 2).

Професор С.Г. Сова зазначив, що для топічної діагностики неврологічних розладів у ділянці шії також важливим є визначення індикаторного м'яза (табл. 3).

Пальпація точок виходу нервів – проєкційних точок – у ділянці потилиці та шії дозволяє доповнити діагностичну картину (табл. 4).

Для диференційної діагностики сегментарних порушень зручно у використанні є таблиця 5.

Доповідач зауважив, що абортивні форми деяких захворювань можуть супроводжуватися тривалою цервікалією, як-от herpes zoster. За підозри на таке захворювання (особливо в пацієнтів літнього віку з обтяженим онкологічним анамнезом) варто враховувати такі нюанси, характерні для оперізувального лишая:

- односторонній біль, свербіж, парестезія, дизестезія (нейропатичний характер) у межах дерматому;
- одночасна поява еритематозних макул, папул, везикул, пустул, кірочок через 5-7 днів;
- зазвичай увесь дерматом, рідко – декілька, ще рідше – білатерально;
- рідко – локальна лімфаденопатія, продром;
- торакальні дерматоми (55%), зони трійчастого нерва (20%), шийні (13%), поперекові (13%), крижові (2%) дерматоми;

Нуклеоцмф ФОРТЕ

ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

- Відновлює передачу нервового імпульсу
- Зменшує потребу в анальгетиках
- Послідовність лікування: від ін'єкцій до капсул - сприяє зворотному розвитку діабетичної нейропатії, згідно з даними клінічного та електро-нейроміографічного обстеження*

ferrer

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

Таблиця 3. Визначення індикаторного м'яза

Корінець / сегмент	Індикаторний м'яз
C1-C3	Не мають
C4	Діафрагма
C5	Дельтоподібний
C6	Біцепс
C7	Трицепс
C8	Короткі згиначі мізинця і IV пальця
D1	Міжкісткові
Плечове сплетення	Індикаторний м'яз
Первинний верхній	Дельтоподібний, біцепс, плечопроменевий
Первинний середній	Розгиначі пальців
Первинний нижній	Згиначі пальців, міжкісткові

• лабораторне дослідження – в разі невпевненості (атипові форми: безвисипкова форма, синдром Рамсея – Ханта, ураження очей чи геніталій);

• постгерпетична невралгія (хронізація);
Розповсюдженою причиною хронічного болю також є фіброміалгія, з якою зазвичай пацієнти приходять від ревматологів. Типовими локалізаціями болю в такому випадку є:

- місця кріплення підпотиличних м'язів;
- простір між поперечними паростками C5-C7;
- середина верхнього краю трапецієподібного м'яза;
- кріплення надостового м'яза до медіального краю лопатки;
- кістково-хрящове з'єднання II ребра;
- 2 см дистальніше зовнішнього надвиростка плеча;
- верхній зовнішній квадрант сідниці;
- задня поверхня великого вертлюга;
- медіальний надвиросток стегнової кістки.

Для встановлення діагнозу фіброміалгії такі симптоми в пацієнта мають тривати >3 міс (критерій хронічного болю за IASP):

- хронічний м'язово-скелетний біль із болючістю в типових точках (6 з 9);
- втомлюваність, скутість (особливо вранішня);
- порушення сну та когніції (мислення, пам'яті, концентрації уваги);
- відсутність мімікрічних хвороб і станів.

Важлива особливість фіброміалгії – дифузний біль у м'язах і неможливість визначити тригерну точку, пропальпувати міогелоз, що характерно для МФБС. Найчастіше вона є наслідком емоційного розладу, поширеного в активних жінок, котрі завжди знаходяться «на низькому старті», тобто це психосоматика, що складно корегується без участі психотерапевта.

Діагностика цервікогенних больових синдромів передбачає такі кроки:

- скарги, анамнез;
- огляд: оцінка симетрії вертикальних і горизонтальних топографічних ліній, біомеханіки м'язових ланцюгів у статиці та динаміці, деформації;
- пальпація;
- клінічний скринінг: неврологічний огляд, провокативні тести (м'язово-мануальне тестування), терапевтичний огляд;
- інструментальні методи;
- лабораторне обстеження.

На первинному огляді дуже важливим є експрес-скринінг цервікогенних больових синдромів:

- оцінка постави та положення шиї / голови;
- за іррадіації у руку – оцінка кольору, трофіки, пульсу;
- сегментарна / корінцева симптоматика, раптовість, червоні прапорці;
- скринінгові тести Спурлінга, Берчі;
- біль при гіперрозгинанні та нахилі голови в хворий бік – корінцевий;
- біль за повороту голови в хворий бік і гіперрозгинання – фасетковий;
- біль у разі нахилу голови в протилежний бік – міофасціальний.

Таблиця 4. Проекційні точки для доповнення діагностичної картини

Структура	Проекційна точка
Шийні корінці	Проекція відповідного міжхребцевого суглоба
Великий потиличний	Межа зовнішньої та середньої 1/3 лінії між остистим відростком C2 та соскоподібним відростком (8)
Малий потиличний	Позаду кріплення m. sternocleidomastoideus (9)
Великий вушний нерв	Задній край m. sternocleidomastoideus на межі верхньої та середньої третини (7)
Поперечні нерви шиї	
Діафрагмальний нерв	Латеральніше кріплення m. sternocleidomastoideus до ключиці
Надключичні нерви	Середина заднього краю m. sternocleidomastoideus
Первинний верхній стовбур ПС	Латеральніше m. sternocleidomastoideus на рівні C5-C6 суглоба (т. Ерба)

Тест Адсона, який дозволяє виявити скаленус-синдром: позитивний компресійний синдром (особливі характеристики пульсу на a. radialis) за нахилу голови назад і повороту в хворий бік, а також із затримкою дихання під час глибокого вдиху на 30 с.

Також важливо враховувати наявність венонних дисемій, які мають свої особливості в шийному відділі:

- венонний головний біль;
- ✓ набряклість обличчя;
- ✓ гірше зранку чи при певних положеннях шиї, голови;
- ✓ симптоматика підвищення внутрішньочерепного тиску: нудота, фоно- і фотофобія, біль під час натискання на очні яблука;
- ✓ полегшення за прийому венотоніків та охолодження;
- ✓ значна метеозалежність;
- вибухання вен шиї та голови;
- погіршення при нахилі вперед;
- венонні зміни на очному дні, погіршення зору;
- неврологічна симптоматика пов'язана з набряком і збільшенням внутрішньочерепного тиску (судоми, запаморочення);
- суб'єктивні (легкі) нейрокогнітивні розлади та емоційна дисфункція;
- ціаноз і теплий набряк в/к, парестезії, посилення в певних положеннях.

Лікування цервікогенних больових синдромів полягає у такому:

- індивідуалізований етіотопічний підхід;
- навчання, ортопедія, психотерапія, спосіб життя;
- охоронний режим, функціональний спокій, масаж, кінезіотерапія, рефлексотерапія;
- патогенетична та симптоматична терапія (нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди, анестетики, антиконвульсанти, антидепресанти, опіоїди) + ад'юванти (міорелаксанти, венотоніки – Веносміл®, нуклеотиди – Нуклео Ц.М.Ф. форте);
- фізіотерапія, хірургічне лікування.

Спікер звернув увагу на засіб при венонних головних болях Веносміл® – гідросмін, який завдяки водорозчинності має кращу біодоступність.

Веносміл®:

- покращує гемореологічні властивості, зменшує в'язкість крові за рахунок зменшення колаген-індукованої агрегації тромбоцитів, поліпшення реологічних властивостей еритроцитів і оксигенації;
- знижує капілярну проникність і ламкість капілярів, що сприяє зменшенню набряку та поліпшенню циркуляції лімфи;
- нормалізує функцію венонної стінки внаслідок впливу на венотонічний тонус і венонний відтік, усуває наслідки венонного стазу, спричиненого варикозною дилатацією.

Веносміл® чинить системний вплив на цереброваскулярне русло:

- покращує лімфовенозне повернення;
- поліпшує гемореологію та гемодинаміку: знижує в'язкість крові й нормалізує розподіл кровотоку;
- сприяє покращенню оксигенації мозку;
- покращує гемолікворну циркуляцію.

Рекомендований курс прийому: 200 мг 3 р/день протягом 2 міс, за потреби може бути довше.

У клінічній практиці при різноманітних нейропатичних болях широко використовуються нуклеотиди, одним із прикладів яких є Нуклео Ц.М.Ф. форте, що містить достатню дозу ЦМФ, УМФ, УДФ й УТФ. Саме такий склад нуклеотидів впливає на P2X-рецептори, за рахунок яких відбуваються стимуляція шванівських клітин і вплив на нейропатичний біль.

Дослідження продемонстрували, що уридиндифосфат та уридинтрифосфат пригнічують спінальну трансмісію болю, при цьому спікер зауважив, що УДФ й УТФ присутні лише в ін'єкціях Нуклео Ц.М.Ф. форте в найвищих концентраціях (з наявних в Україні нуклеотидів).

Кокранівська база даних наводить системний огляд із Нуклео Ц.М.Ф. форте, який

у пацієнтів із компресійною нейропатією має перевагу перед вітаміном B₁₂ у монотерапії болю та поліпшенні функціонального стану пацієнтів.

Нуклео Ц.М.Ф. форте містить комбінацію нуклеотидів з доведеною ефективністю при нейропатіях. Унікальний склад сприяє регенерації мієлінової оболонки, відновленню функціональності аксона та зменшенню нейропатичного болю.

Нуклео Ц.М.Ф. форте у капсулах рекомендований по 1 капсулі 3 р/день протягом 1-6 міс. Ін'єкційно використовується впродовж 9-12 днів по 1 ампулі/день.

Першочергово Нуклео Ц.М.Ф. форте рекомендований при хронічних демієлінізуювальних процесах, тривалих дискорадикулярних конфліктах та поліневротичних ураженнях.

Підготувала **Олена Костюк**



Веносміл® (гідросмін)



Системний вазопротектор потрійної дії у коморбідного пацієнта

- зменшує прогресування атеросклеротичного ураження
- зміцнює капіляри та контролює лімфо-венонне повернення, усуваючи набряки
- поліпшує оксигенацію тканин та зменшує в'язкість крові

Інструкція для медичного застосування препарату ВЕНОСМІЛ (VENOSMIL)

Склад: 1 капсула містить гідросмін 200 мг; Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби, біофлавоноїди. Показання. Препарат застосовується для короточасного полегшення (протягом двох, трьох місяців) набряків та симптомів, пов'язаних з хронічною венонною недостатністю. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату. Побічні реакції. Звичайно лікування препаратом переноситься добре. Найчастіші побічні реакції: з боку травного тракту - біль у шлунку, нудота, з боку шкіри - тріщини, свербіж, з боку центральної нервової системи - слабкість, головний біль. Виробник. Фаес Фарма, С.А., Іспанія

Інструкція наведена в скороченому варіанті.

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



Сон на «нулі»: як під час війни зберегти фізичне та психічне здоров'я

Сон є фізіологічною частиною життя людини, необхідною для підтримки здоров'я та психологічного добробуту; він чинить багатофакторний вплив на організм – зменшує споживання енергії, відновлює мозкову енергію, регулює адаптивну та вроджену імунну відповідь, сприяє консолідації пам'яті (закріпленню отриманої інформації у мозку) тощо. Порушення сну пов'язані з появою та прогресуванням багатьох захворювань, до яких належать серцево-судинні, метаболічні та онкологічні патології, психічні розлади і навіть інфекції.

Недостатній сон і погана його гігієна – часті супутники військово-службовців, що боронять територію нашої країни з перших днів повномасштабного вторгнення російських військ. Отже, ці обставини ставлять під загрозу особисту безпеку військових, успіх окремих операцій та навіть національну безпеку. У довгостроковій перспективі хронічна нестача сну та порушення циркадного ритму асоціюються з іншими розладами сну (наприклад, безсонням, обструктивним апное уві сні та парасомніями). Представляємо до уваги наших читачів огляд про те, як опікуються сном військових в армії США, адже військове керівництво цієї країни приділяє підвищену увагу критичній важливості сну для продуктивності наступного дня та довгострокового фізичного і психічного здоров'я протягом військової кар'єри.

Особливості впливу військової служби на сон

Життя військових часто включає безперервні операції; майже в кожному аспекті військової служби необхідно правильно відкалібрувати сон. Існує декілька факторів, що сприяють відсутності достатнього відновного сну в армії, включаючи бойові дії, позмінну роботу та супутні захворювання і травми у військовослужбовців. На сьогодні одне з найповніших досліджень тривалості сну, порушень сну та супутньої патології з фізіологічними і психологічними станами здоров'я, а також постійними порушеннями сну у військовослужбовців походить від Millennium Cohort Study (MCS) (Seelig A.D. et al., 2016).

MCS – 7-річне дослідження фізіологічного та психологічного здоров'я до і після розгортання, а також під час багаторазового розгортання >55 000 військово-службовців з усіх підрозділів військової служби США, які проходили дійсну службу, резерв або національну гвардію. Вчені виявили коморбідність симптомів безсоння з нижчою самооцінкою здоров'я, більшою кількістю втрачених робочих днів, меншими

шансами розгортання, вищими шансами дострокового звільнення з військової служби та більшим використанням медичних послуг. Показники супутніх захворювань були найвищими для осіб, котрі мало сплять (<6 год/ніч), а також для тих, хто спить довго (>8 год/ніч), що демонструє внутрішньоіндивідуальну варіабельність гомеостазу сну військовослужбовця.

Проблема безсоння серед військовослужбовців

Безсоння – це нездатність заснути чи підтримувати сон, що зумовлює порушення денних функцій і суб'єктивний дистрес. Незважаючи на те що дані про фізіологічне й психологічне здоров'я особового складу в режимі реального часу є рідкісними, порушення сну (а саме безсоння) було широко вивчено до та після розгортання, а також у медичних закладах (Mysliwiec V. et al., 2013; Carpener D.C. et al., 2018). Часто безсоння – основний симптом багатьох психічних розладів, особливо посттравматичних стресових розладів, депресії, генералізованого тривожного розладу та легкої

черепно-мозкової травми. В дослідженні військовослужбовців із бойовими пораненнями голови 55,2% відчували симптоми безсоння, а 90,5% мали щонайменше один супутній психічний стан (Collen J. et al., 2012).

Першим кроком у лікуванні стану є визначення основної причини чи причин, що сприяють скаргам. У декількох випробуваннях у військовослужбовців дійсної служби, спрямованих до клініки сну, було виявлено безсоння, супутне хронічному болю, посттравматичному стресовому розладу, тривозі та/або депресії (Mysliwiec V. et al., 2013; Carpener D.C. et al., 2018). Причини короткочасного безсоння легше визначити, ніж хронічного. Військовослужбовець може відчувати безсоння на початку розгортання через зміни в середовищі сну, надмірний шум, змінну роботу, стрес від розлуки з родиною, неприємну температуру в приміщенні чи занепокоєння щодо смерті або поранення під час розгортання (Bramoweth A.D. et al., 2010). Наприклад, перехресне дослідження за участю пілотів ВПС США показало, що 40% респондентів мали

ефективність сну <85% або подовжену затримку засинання >30 хв, тоді як 75% повідомили про погіршення якості сну порівняно зі сном вдома (Peterson A.L. et al., 2007). Крім того, працівники нічної зміни статистично частіше мали нижчу ефективність сну, більшу його затримку, а також повідомляли про порушення сну в денний час через гучні шуми в оточенні.

Надмірне вживання психостимуляторів, як-от кофеїн або модафініл, які застосовуються під час позмінної роботи, може ще більше порушити режим сну, а також створити схему випередження, коли потрібна додаткова кількість кофеїну чи ліків, що відпускаються за рецептом, щоб зберегти пильність протягом дня, незважаючи на негативні наслідки для засинання. На жаль, часто безсоння не минає, коли військово-службовець залишає зону бойових дій. Труднощі з ініціюванням і підтримкою сну часто зберігаються протягом місяців після повернення додому.

Лікування хронічного безсоння

До ефективних способів лікування безсоння належать нефармакологічні (когнітивно-поведінкова терапія, мотиваційне інтерв'ю) та фармакологічні методи. Використання снодійних препаратів військовослужбовцями США – надзвичайно поширене явище. У 2018 році вчені виявили, що майже половині військовослужбовців дійсної армії (>100 000 осіб) призначали т. зв. Z-препарати – небензодіазепінові снодійні (до засобів цієї групи належать залеплон, золпідем, зопіклон і есзопіклон). Повний перелік препаратів для сну/неспанья, схвалених для використання військовослужбовцями, наведено в таблиці (періоди напіввиведення та побічні дії отримано із формуляра пошуку Міністерства оборони).

Не всі препарати, зазначені в таблиці, мають реєстрацію в Україні, зокрема модафініл, рамелтеон, есзопіклон, золпідем і суворексант відсутні на вітчизняному ринку.

Бензодіазепіни є найменш прийнятними з огляду на їхні виражені побічні ефекти та негативний вплив на когнітивні функції і продуктивність. Перевагу серед снодійних має залеплон через найкоротший період напівжиття, отже, й мінімальний побічний вплив на центральну нервову систему.

Таблиця. Перелік препаратів для неспанья та сну, які призначаються військовослужбовцям; усі схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA), ліки доступні за рецептом у військових лікувальних установах. Загалом перевагу надають безрецептурним засобам (наприклад, мелатоніну) та небензодіазепіновим снодійним

Препарат (рекомендована доза)	Період напівжиття	Використання		
		сприяє засинанню	підтримує сон 7-8 год	сприяє неспанню
☀ Кофеїн 200 мг	≈5 год	●	●	●
☀ Армодафініл 150 мг	≈15 год	●	●	●
☀ Модафініл 200 мг	15 год	●	●	●
🌙 Мелатонін 0,3-3 мг	≈30-50 хв	●	●	●
🌙 Залеплон 5-20 мг	≈1 год	●	●	●
🌙 Рамелтеон 8 мг	≈1-2,6 год	●	●	●
🌙 Золпідем 5-10 мг	≈2,5 год	●	●	●
🌙 Тразодон 50-100 мг	5-9 год	●	●	●
🌙 Есзопіклон 1-3 мг	≈6 год	●	●	●
🌙 Алпразолам 0,5 мг	≈11,2 год	●	●	●
🌙 Лоразепам 0,5-2 мг	≈12 год	●	●	●
🌙 Суворексант 10-20 мг	≈12 год	●	●	●
🌙 Міртазапін 50-100 мг	20-40 год	●	●	●

☀ Сприяють неспанню 🌙 Сприяють сну ● Ефект присутній ○ Ефект відсутній

Випереджає залеплон за цим показником лише мелатонін, але він призначений тільки для полегшення засинання і не сприяє підтриманню сну впродовж 7-8 год.

Переваги залеплону для військових

Залеплон – седативний і снодійний засіб; його фармакологічний ефект корелює з агоністичним ефектом на рецептори гамма-аміномасляної кислоти. Період його напіввиведення в плазмі складає ≈1 год; він швидко всмоктується і стрімко виводиться.

У 2 контрольованих дослідженнях порівнювали ефекти припинення прийому залеплону 5, 10, 20 мг, а також золпідему 5 чи 10 мг загалом у 1135 учасників обох досліджень (Shimomura K. et al., 1994; Khalsa S.B. et al., 2003). Обидві дози золпідему асоціювалися з вищими показниками рикошетного безсоння для затримки сну, тоді як припинення прийому залеплону не спричинило ефекту рикошету. Залеплон у дозі 10 мг не асоціювався з безсонням у вигляді рикошету та затримки сну, тоді як золпідем відповідав критеріям безсоння за цими параметрами. Крім того, денні симптоми абстиненції бензодіазепінового типу спостерігалися в 7,1% осіб, які припинили прийом золпідему, але не відзначалися в групі залеплону.

Дослідження рикошетного безсоння в 170 осіб віком >65 років після припинення застосування залеплону в дозі 5-10 мг виявило деякі зміни сну, але вони не відповідали критеріям рикошетного безсоння (Costa G. et al., 1993). У статті було зроблено висновок, що «раптове припинення застосування залеплону, ймовірно, не зумовлює безсоння або симптомів відміни в дорослих або літніх пацієнтів із безсонням» (Mollart L. et al., 2013).

У нещодавній оглядовій статті, в якій спеціалісти проаналізували літературу щодо припинення призначення ліків від безсоння, скорочення дозування та зміни препарату (Watson N.F. et al., 2023), наведено докази того, що залеплон, на відміну від інших снодійних, зокрема інших Z-препаратів (золпідему, зопіклону), а також тразодону, не має синдрому відміни, не спричиняє рикошетного безсоння, покращує сон уже в першу ніч, не потребує поступового зниження дози, що дуже важливо для військових.

В іншому випробуванні вчені відзначили, що в умовах підвищених шумових навантажень залеплон 20 мг забезпечує значно кращий сон порівняно із залеплоном 10 мг і плацебо (Chen L-E. et al., 2016). Водночас суттєвої різниці

в суб'єктивній сонливості після пробудження між трьома групами не спостерігали. Автори дійшли висновку, що з огляду на високу снодійну ефективність і мінімальний побічний вплив на функції центральної нервової системи залеплон є ідеальним снодійним для пілотів й іншого військового персоналу; для отримання оптимальної індукції сну доза препарату може бути підвищена зі стандартних 10 до 20 мг.

Варто зауважити, що основний фронт, безперечно, наразі

тримають військові, але не менш важливою є і робота цивільних, активність волонтерів, адже зусилля кожного спрямовані заради досягнення спільної мети. Ця боротьба виснажує фізично та психологічно, може зумовлювати розвиток розладів сну. З метою налагодження режиму сну їм також можна рекомендувати залеплон – для полегшення засинання, у разі пробудження посеред ночі (щонайменше за 4 год до планованого ранкового пробудження), а також для індукції сну в нетиповий час

(наприклад, у день, якщо нічний сон був недостатнім).

Війна обов'язково закінчиться. І, поза сумнівом, перемогою України. І всім нам хочеться зустріти перемогу в максимально хорошій фізичній та психічній формі, а для цього потрібен повноцінний сон, який допоможе зберегти сили як для сьогоденної боротьби, так і для повоєнної відбудови держави.

Підготувала Юлія Котикович



Селюфен

Залеплон

**МОЖЕ ЗАСТОСОВУВАТИСЯ
ВВЕЧЕРІ Й УНОЧІ ЗА 4 ГОДИНИ
ДО ПРОБУДЖЕННЯ²**



- Первинно використовують під час порушень засинання¹**
- 10 хвилин після приймання — максимально швидке з усіх сучасних засобів настання снодійного ефекту²**
- Відсутність негативного впливу на психомоторну й когнітивну симптоматику (можливість управляти транспортом)²**

Виробник: АТ «Адамед Фарма».

Коротка інформація для медичного застосування препарату Золафрен. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307–349. 2. Адаптовано з: Бурчинский С. Г. Инсомнии в неврологической практике: возможности и критерии выбора лекарственного средства нового поколения / С. Г. Бурчинский // НЕЙРОNEWS. 2017;2(86).

Склад: діюча речовина: залеплон; 1 капсула містить залеплону — 10 мг. Показання. Тяжка форма порушення сну, що проявляється ускладненням засинання. Протипока-

зання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Період годування груддю. Тяжка печінкова недостатність. Тяжка дихальна недостатність. Тяжке порушення функції нирок. Синдром нічного апное. Тяжка міастенія. Дитячий вік. Побічні реакції. Сонливість, амнезія, порушення концентрації, порушення функціонування м'язів погіршують здатність керувати транспортними засобами та обслуговувати механічні пристрої. У разі недостатньої тривалості сну збільшується імовірність порушення уваги. Нечасто (>1/1000, <1/100): анорексія, астенія, зниження тактильної чутливості, погане самопочуття, фотосенсибілізація та інші. «Коротка інструкція для медичного застосування препарату Селюфен. Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату».

*Курс лікування має бути максимально коротким, наскільки це можливо, максимальна тривалість може становити 2 тижні. Слід повідомити пацієнта про можливість рецидиву безсоння після закінчення лікування. Реєстраційне посвідчення UA/5258/01/01.



ADAMED
Для Родини

Посттравматичний стресовий розлад під час війни: можливості розширення терапевтичного діапазону

Російська воєнна агресія значно вплинула на різноманітні складові мирного життя, докорінно зруйнувавши відчуття безпеки та спричинивши виникнення потужного стресу, психологічні наслідки якого небезпечні як для дітей, так і для дорослих. Пережитий травматичний досвід може стати причиною розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР) – крайньої реакції організму на дію сильного стресового чинника.

Поширеність ПТСР: війна і мир

Сучасна дефініція визначає ПТСР як виснажливий дезадаптивний психічний розлад, який характеризується повторним переживанням, уникненням, негативними емоціями та думками, збереженням підвищеної збудливості протягом місяців і років після пережитої тяжкої травми [7]. Поняття «травма» використовують для описання різноманітних типів переживань, які спричиняють стрес; але не всі стресові події являють собою травму, що може призвести до ПТСР. Щоби спровокувати виникнення цього крайнього стану, травма має бути шоковою та небезпечною подією, яка дійсно загрожує життю або безпеці людини [7].

Згідно зі статистичними даними поширеність ПТСР у загальній популяції в мирних умовах є відносно невеликою та становить 6-8%, причому зазвичай усі клінічні прояви цього розладу починають клінічно проявлятися протягом 6 міс після впливу травматичної події [13]. Кілька років тому перелік основних вагомих травматичних подій для нашої країни мав такий вигляд: стихійне лихо, пожежа, дорожньо-транспортна пригода, пограбування, авіакатастрофа, встановлення несприятливого для життя медичного діагнозу, поранення або смерть [11]. Нині всі лікарі чітко знають, що ПТСР частіше виникає в осіб, які безпосередньо беруть участь у бойових діях, були в окупації, перебувають під постійними обстрілами, живуть у регіонах із частими повітряними тривогами, перенесли фізичне чи сексуальне насильство, бачили на власні очі насильницьку смерть або стали свідками катувань, з'валтувань [15, 18].

ПТСР у США й Україні: сухі факти

Найбільшу кількість даних щодо особливостей виникнення та лікування ПТСР зібрано в США. У цій країні активно працює Національний центр із ПТСР, який окрім надання кваліфікованої допомоги постраждалим аналізує

статичні дані щодо особливостей виникнення цього розладу. Згідно з даними, наведеними на сайті цієї державної організації, приблизно 6% населення США матиме ПТСР у певний момент свого життя, причому 2020 року від ПТСР страждали 13 млн американців, тобто 5% загальної популяції [7]. У США відзначається гендерна різниця у виникненні ПТСР: жінки майже у 2 рази частіше зазнають ПТСР, аніж чоловіки (8 проти 4% відповідно). Таку особливість пов'язують із різними типами травматичних подій: жінки частіше стають жертвами сексуального насильства, чоловіки – бійок. Представники Національного центру з ПТСР підкреслюють, що військові частіше хворіють на ПТСР, аніж цивільні американці, причому ветерани, які безпосередньо брали участь у бойових діях, мають більше шансів отримати цей руйнівний синдром, аніж ті військові, які не були в зоні бойових дій [7].

Відповідно до сучасних вітчизняних досліджень поширеність ПТСР в Україні становить близько 25% [15], причому майже половина населення (57%) перебуває в зоні ризику розвитку ПТСР [18]. Опитування, проведене серед цивільних осіб (n=1300), підтверджує американські дані щодо більшої схильності жінок до розвитку ПТСР, але також додає, що в зоні ризику перебувають літні люди, вимушені переселенці й особи з регіонів, що опинилися під російською окупацією [15]. Онлайн-анкетування студентів (n=1072) демонструє значний вплив війни на життя молодих людей: 98% опитуваних зазнали впливу війни, 86% бачили уві сні кошмари про війну, 49% страждали від безсоння, а 27% мали ознаки ПТСР [10]. Війна порушила психічний стан не тільки дорослих і літніх людей, вона безжально руйнує ментальний спокій дітей: імовірний ПТСР діагностують і серед дітей шкільного віку та підлітків (14,4%), і в найменших дошкільнят (15,4%) [12].

Провокувальними чинниками ПТСР є не лише безпосереднє переживання воєнної агресії, фізичного насильства чи тяжких страждань, а й високий рівень тривоги, депресії, стресу та симптомів, пов'язаних із травмою [4]. Підвищену психологічну вразливість мають представники єврейської діаспори (n=845), особливо ті особи, родичи яких постраждали під час Голокосту, особисто пережили принаймні одну травматичну подію або ретельно стежили за

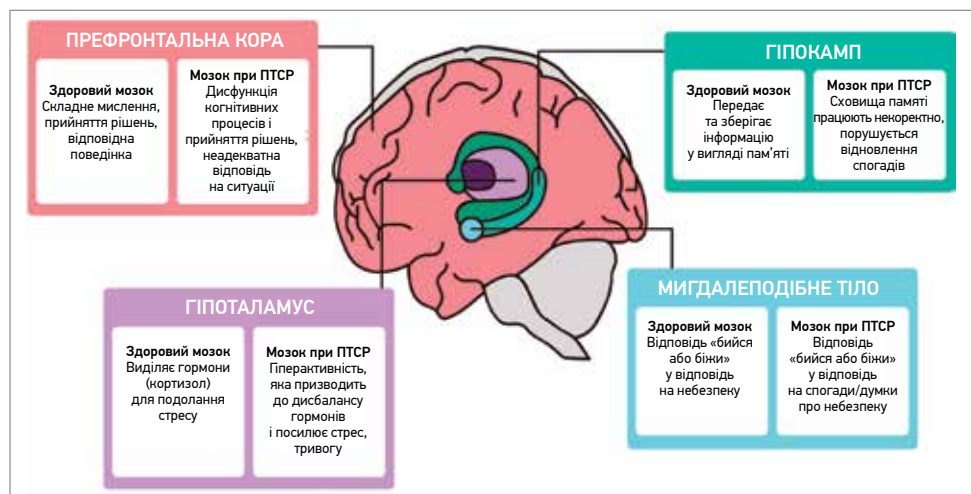


Рис. 1. Особливості здійснення інформаційних процесів у мозку в здоровому стані та при ПТСР [14]

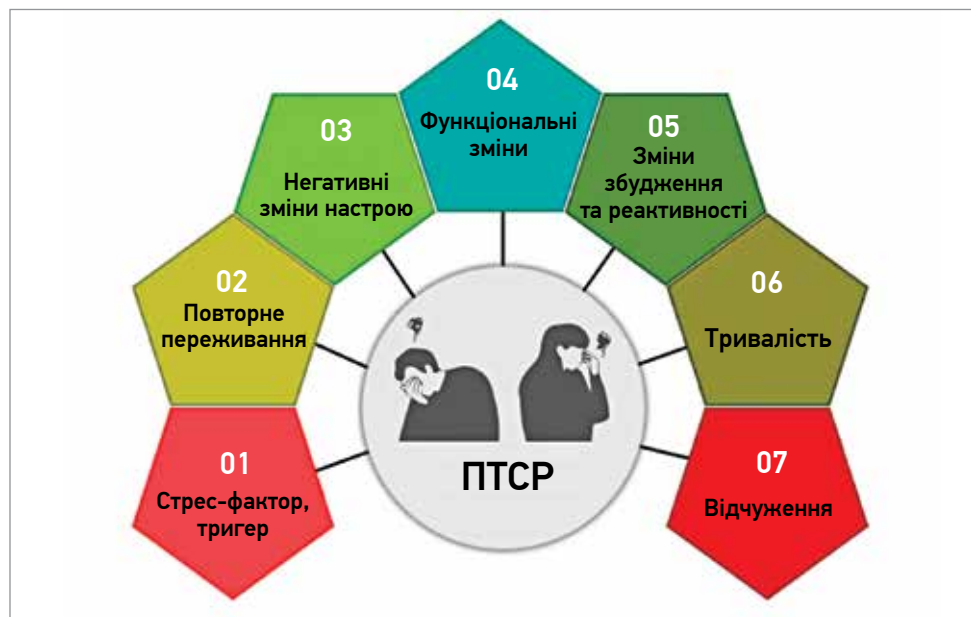


Рис. 2. Діагностичні критерії ПТСР

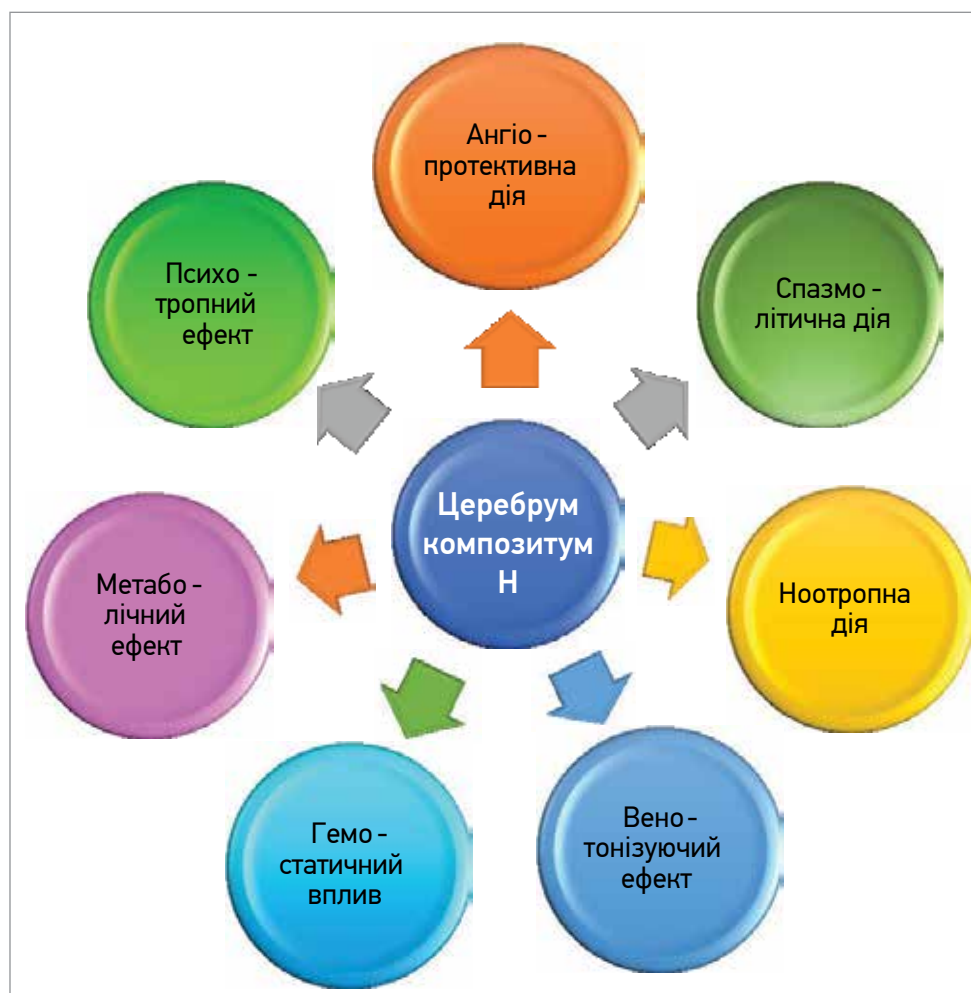


Рис. 3. Спектр дії Церебрум композитум Н [16]

висвітленням російсько-української війни в засобах масової інформації [8]. Згідно з даними іншого онлайн-опитування (n=1001) захистити від розвитку ПТСР, навіть після впливу травматичного чинника, можуть деякі соціально-демографічні характеристики (високий рівень добробуту), значна індивідуальна стійкість, приналежність до чоловічої статі [3].

Патофізіологічне підґрунтя

Патофізіологічною основою виникнення ПТСР вважають порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та розвиток запалення, порушення процесів нейротрансмісії, різкі зміни нейротропної функції [2]. При ПТСР основні зміни відбуваються в чотирьох зонах мозку: префронтальній корі, гіпокампі, гіпоталамусі та мигдалеподібному тілі (рис. 1).

У нормі мигдалеподібне тіло запускає реакцію типу «боротьба чи втеча» у відповідь на небезпеку, але при ПТСР така сама реакція виникає навіть у разі спогадів або думок про небезпеку. У звичайному стані гіпокамп передає та коректно зберігає інформацію, в умовах ПТСР збереження й відновлення спогадів відбуваються уривчасто та неправильно. Префронтальна кора забезпечує складне мислення, сприяючи прийняттю рішень і реалізуючи відповідну поведінку. ПТСР порушує процеси мислення, унеможливує або значно утруднює прийняття рішень, викликаючи неадекватну реакцію на звичайні ситуації. У нормі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь виділяє гормони, як-от кортизол, щоб допомогти впоратися зі стресом і подолати його. ПТСР зумовлює гіперактивність, яка призводить до дисбалансу гормонів і посилює стрес, тривогу, спричиняє виникнення депресії (рис. 1). ПТСР не просто порушує звичайний настрій, він здатний зруйнувати все життя, роботу, стосунки, здоров'я та задоволення від повсякденної діяльності. При ПТСР мозок починає переоцінювати рівень небезпеки після закінчення дії травматичного чинника та вже не здатний самостійно повернутися до нормального стану, починаючи робити помилки й інтерпретуючи навколишній світ як надзвичайно небезпечний [2].

Ознаки ПТСР

Симптоми ПТСР зазвичай починаються незабаром після травматичної події, але можуть з'явитися через кілька місяців або років. Виділяють чотири типи ознак ПТСР: повторне переживання події, уникання ситуацій, які нагадують травматичний чинник, зростання негативних почуттів

порівняно з їх кількістю до екстремальної ситуації, гіперзбудження (рис. 2) [7].

Повторне переживання події здатне повернутися в будь-який момент, видаючись надзвичайно реальним і страшним: так з'являються кошмари, специфічні тригери (звук, картинка, відчуття, що здатні знову запустити переживання). Особи з ПТСР підсвідомо уникають речей і ситуацій, які нагадують про травматичну подію: перебування в натовпі, водіння автотранспорту, перегляду новин і фільмів, феєрверків, обговорення екстремальної ситуації. Для ПТСР дуже типовим є зростання кількості негативних думок і почуттів порівняно з такою до впливу травматичної події; воно може проявлятися втрачанням можливості відчувати позитивні емоції, любов, співчуття до інших людей / речей, які раніше подобалися. Сором, провини й відчуття знесилення також супроводжують ПТСР. Появу напруженості та знервованості розцінюють як ознаку гіперактивності, що змушує нервувати, бути завжди настороженим і шукати ймовірну небезпеку, дотримуватися саморуйнівної поведінки (курити, зловживати наркотиками/алкоголем, агресивно керувати автомобілем) [7].

Збільшують імовірність розвитку ПТСР інтенсивні переживання, тривалий час дії травматичного чинника, зловживання алкоголем або психоактивними речовинами, відсутність належної системи підтримки з боку сім'ї та друзів, наявність кровних родичів із психічними розладами, служба в армії [11], черепно-мозкова травма, посттравматична епілепсія та хронічний головний біль [13].

Лікування ПТСР: місце альтернативної медицини

Наразі основними методами лікування ПТСР вважають анксиолітики й антидепресанти. Єдиними препаратами, схваленими Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для лікування ПТСР, є такі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), як сертралін і пароксетин [2]. Представники Національного центру з ПТСР (США) доповнюють цей список венлафаксином (селективний інгібітор зворотного захоплення норепінефрину) [7]. Зазначені препарати визнані першою лінією терапії психічних розладів, включаючи депресію та тривогу. Проте застосування СІЗЗС має певні обмеження, наприклад тривалий час лікування, нижчі показники відповіді та ремісії. Представники Національного центру з ПТСР підкреслюють необхідність

проведення психотерапії, орієнтованої на травму, під час якої широко використовують когнітивно-процесингову терапію, лікування з тривалою експозицією, десенсибілізацію та корекцію перероблення інформації за допомогою руху очей [7].

Окрім стандартних підходів для лікування ПТСР нині в усьому світі використовують додаткову й альтернативну медицину, яка передбачає застосування біорегуляційних, фітотерапевтичних і ароматичних засобів, акупунктури, масажу, йоги, танців, релаксаційної терапії [2, 6]. Одним з ефективних способів подолання та профілактики ПТСР вважають використання комплексних біорегуляційних препаратів через їхню достатню ефективність і високу безпеку. Біорегуляційні ліки дають полегшення, зменшуючи частоту, тривалість й інтенсивність клінічних проявів, покращуючи самопочуття та сон. Серед додаткових переваг відзначають добру переносимість і відсутність побічних ефектів, синдрому звикання або медикаментозної залежності [9, 11]. Регулярне застосування біорегуляційних препаратів дає змогу поступово знизити потребу в заспокійливих, антидепресантах і снодійних [9, 11]. Найефективнішим вважають поєднання психотерапії, традиційної фармакотерапії з біорегуляційними засобами; останні можуть призначатися одночасно із СІЗЗС / іншими ліками з метою підвищення результативності лікування.

Церебрум композитум Н: ефективний біорегуляційний засіб

За потреби запобігання ПТСР і його лікування в осіб із різних вікових груп (діти, дорослі, літні) може бути призначений ефективний біорегуляційний засіб Церебрум композитум Н, який представляє відома німецька фірма Heel. Церебрум композитум Н є комбінованим біорегуляційним препаратом, який містить 26 активних речовин, що впливають на різні патологічні ланцюги розвитку ПТСР, сприяючи нівелюванню клінічних ознак цього стану. Активні компоненти Церебрум композитум Н мають рослинне, тваринне й мінеральне походження та введені до складу препарату в надмалих дозах: 4 суїс-органних (Cerebrum suis, Hepar suis, Embryo suis, Placenta suis), 14 рослинних і 7 мінеральних нозод (Medorrhinum) [17]. Поліпшуючи кровообіг та мікроциркуляцію в центральній нервовій системі, препарат стимулює роботу вищих регуляторних і надсегментарних вегетативних центрів, підвищуючи їх контроль над роботою підлеглих структур

[19]. Вважають, що завдяки таким особливостям Церебрум композитум Н чинить ноотропний, ангіопротекторний, спазмолітичний, метаболічний, вентонізувальний, гемостатичний, психотропний ефекти (рис. 3). Відновлюючи функціональну активність центральної нервової системи, він не зумовлює судомної готовності на відміну від традиційних ноотропів, що має велике значення при виникненні ПТСР на тлі черепно-мозкової травми, поліпшує сон і нівелює тривогу. До початку бойових дій Церебрум композитум Н широко використовувався в неврологічній, психіатричній і педіатричній практиках, демонструючи добрі результати [1, 5, 16].

Лікарі-практики мають позитивний досвід застосування Церебрум композитум Н у хворих на ішемічний інсульт [1, 5] і пострадіаційне ураження мозку [16]. Вчені підтверджують, що Церебрум композитум Н гармонійно впливає на біоелектричну активність головного мозку та церебральну гемодинаміку, покращує психологічний стан, зменшує тривожність, підвищує ініціативність і фізичну активність пацієнтів, які отримували лікування [5], тому підтримують його широке застосування в дорослих, літніх осіб і дітей [1, 5, 16, 19].

Висновки

Значна поширеність ПТСР під час війни зумовлює необхідність його ефективної профілактики та лікування. Основну роль у розвитку ПТСР відіграє порушення гіпофізарно-надниркової осі, яка підтримує гомеостаз центральної та периферичної нервових систем. Підвищити ефективність психотерапії ПТСР можна завдяки біорегуляційним засобам, а саме Церебрум композитум Н, якому притаманні багатоцільова дія та здатність поліпшувати функціонування осі «гіпоталамус – надниркові залози». Продемонстровано здатність Церебрум композитум Н покращувати пам'ять, усувати прояви страху, тривоги та депресії. Добра переносимість, безпека, економічна доступність, швидкий початок дії роблять Церебрум композитум Н оптимальним кандидатом для ад'ювантної терапії ПТСР, за допомогою якого можна значно розширити потенціал і результативність терапії. Висловлюється припущення, що комбінація СІЗЗС і біорегуляційних ліків здатна не тільки підвищити ефективність лікування ПТСР, але й допомогти знизити добові дози сертраліну/пароксетину.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Тетяна Можина**

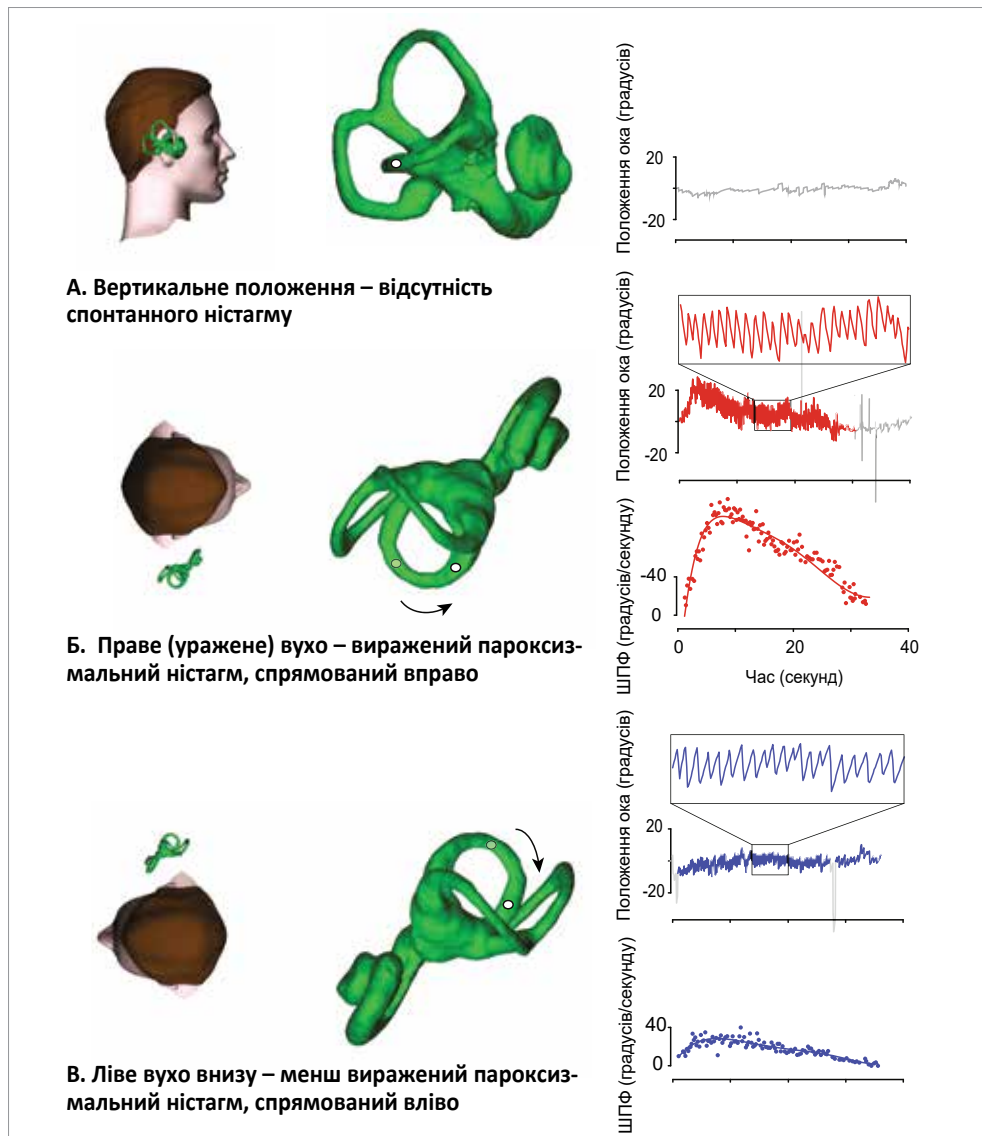


Рис. 2. Профіль ністагму правого горизонтального півкружкового каналу: коли пацієнт перебуває у вертикальному положенні, ністагм відсутній (А); якщо уражене праве вухо розташоване в нижньому положенні, після затримки на ≤ 1 с виникає 35-секундний пароксизм геотропного (правобічного) горизонтального ністагму. Він має повільний профіль ШПФ із піковою швидкістю 83 градуси/с (Б); коли здорове ліве вухо розташоване в нижньому положенні, спостерігається схожа тривалість, але менш вираженим є пароксизм геотропного (лівобічного) горизонтального ністагму (В)

Диференціація ХМ і ВМ

У пацієнтів із рецидивувальними гострими спонтанними нападами запаморочення, які тривають >3 міс, єдиними реалістичними діагнозами є ХМ і ВМ. Якщо також спостерігаються однобічний шум у вухах і закладення вух із низькочастотною однобічною / асиметричною сенсоневральною втратою слуху, це має бути ХМ. Якщо немає вушних симптомів і втрати слуху, диференційний діагноз залежатиме від тестів вестибулярної функції (калоричний тест, тест вестибулярного зумовленого міогенного потенціалу, тест імпульсного руху голови). Їхні результати мають бути нормальними при ВМ, але можуть за ХМ мати відхилення. Спонтанний ністагм, який спостерігається під час нападу запаморочення, також корисний для диференціації ХМ від ВМ.

Сучасні методи діагностики в разі повторюваних гострих нападів запаморочення

Відеотест імпульсного руху голови (vHIT)

Короткі швидкі прискорені рухи головою ($2000-3000$ градусів/с²) перевіряють аференти півколових каналів майже так само, як постукування сухожилля надколінка тестують аференти 1а. Реакція на ці рухи голови (вестибулоокулярний рефлекс) жорстко закріплена в нейрофізіології півколових каналів і стовбура мозку. За допомогою vHIT можна виявити помірні та тяжкі порушення будь-якого окремого півколового каналу.

Іноді (але не завжди) такі порушення можливо виявити за допомогою клінічного поштовхового тесту голови (без відеофіксації), відзначаючи характерні компенсаторні наздоганяльні сакади. Але клінічний тест імпульсного руху голови (як і інші методи фізикального неврологічного обстеження) залежить від навичок клініциста та співпраці пацієнта. Якщо наздоганяльні сакади мають нетривалу затримку та виникають, коли голова все ще рухається (а не після того, як вона зупинилася), вони будуть «прихованими», тобто невидимими для клініциста, але помітними для vHIT.

Наразі є 3 комерційно доступні системи vHIT – 2 з камерами відстеження знічки на основі окулярів і 1 з камерою, встановленою на штативі. Кожна система має свої сильні та слабкі сторони, а також потенційні підводні камені.

Моніторинг вестибулярних подій

Одна із труднощів під час діагностики пацієнтів із рецидивувальним запамороченням полягає у тому, що вони часто не демонструють жодних симптомів при огляді в клініці. Пацієнти із ДППЗ, ХМ або ВМ мають дуже легкий чи в них узагалі відсутній ністагм між нападами, але часто виражений спонтанний та/або позиційний ністагм за гострого епізоду. Цей гострий ністагм має діагностичне значення. Наприклад, при диференціації ХМ і ВМ спонтанний горизонтальний ністагм із ШПФ $>12,05$ градусів/с під час нападу є на 82,1% специфічним для ХМ, тоді як спонтанний вертикальний ністагм – на 93,0% чутливим для ВМ. Було створено пристрої, які дозволяють фіксувати цей ністагм під час епізоду запаморочення вдома (за допомогою портативних відеоокулярів або з використанням бездротового електроокулографічного пристрою для постійного моніторингу). Хоча ці пристрої наразі не є широко доступними, вони відіграватимуть важливу роль у діагностиці в найближчому майбутньому.

Машинне навчання та вестибулярна діагностика

Останніми роками стрімко зростає застосування штучного інтелекту та машинного навчання в системі охорони здоров'я; неврологія не стала винятком. Моделі машинного навчання беруть клінічні дані пацієнтів із певними захворюваннями, застосовують різні алгоритми, щоб «навчитися» розрізняти діагнози без потреби чіткого програмування послідовності дій. Методи машинного навчання дозволяють аналізувати значні та складні набори даних, включаючи зображення; можуть ідентифікувати асоціації, невидимі для людського ока чи традиційних методів. На відміну від клініцистів на їхню діагностичну ефективність ніколи не впливає втома чи неуважність.

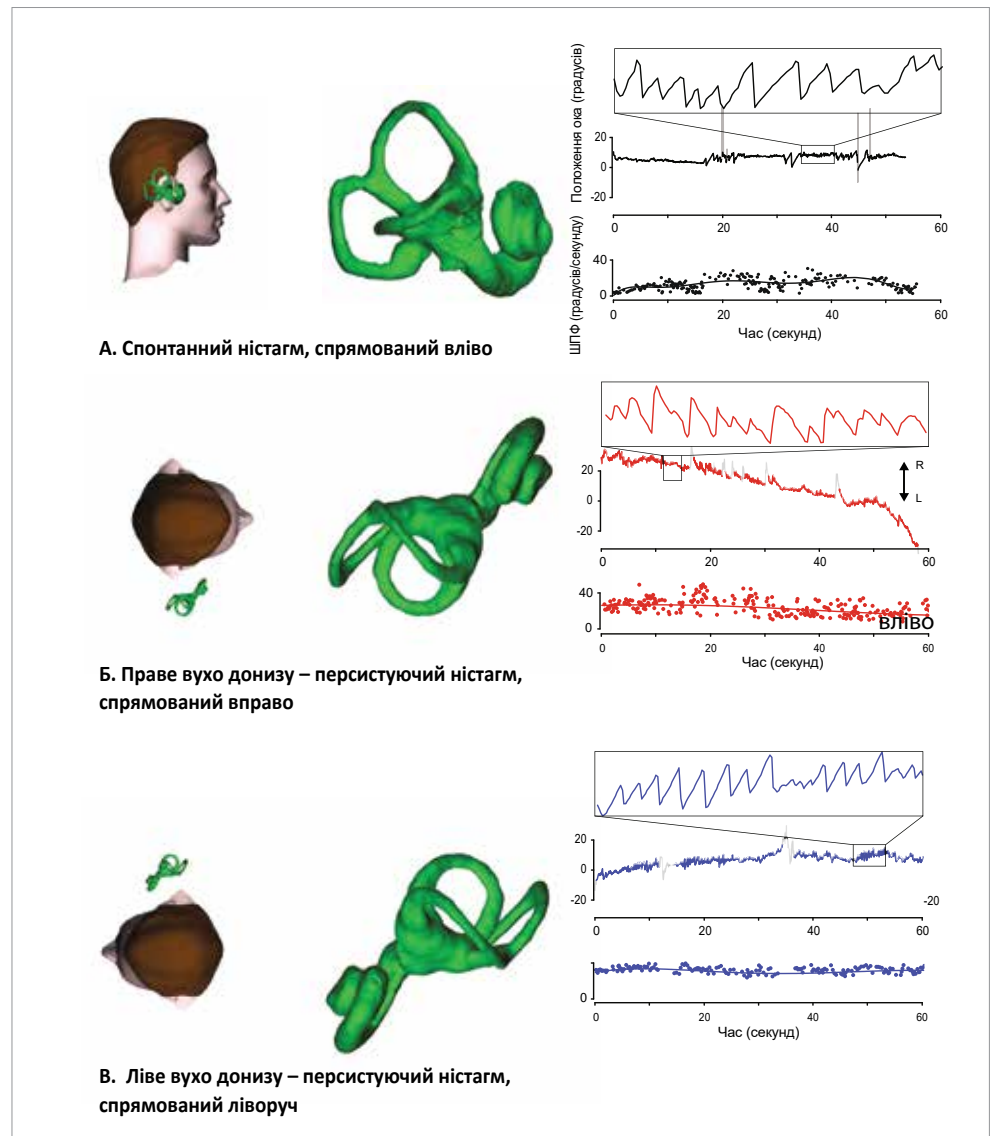


Рис. 3. Атипичний позиційний ністагм у пацієнта із клінічно вираженою ВМ. У положенні сидячи (А) спостерігається спонтанний горизонтальний ністагм, спрямований вліво, який зберігається при опущеному лівому вусі (В), та змінюється на правобічний ністагм за опущеного правого вуха (Б). При опущеному вусі спостерігається постійний горизонтальний геотропний ністагм, який має плоский профіль ШПФ

Диференційна діагностика запаморочення – це проблема, яка добре підходить для машинного навчання, оскільки часто існує лише декілька ймовірних діагнозів, особливо в межах певного синдрому вертиго. Багато досліджень повідомляють про чудову продуктивність моделей для розрізнення інсульту від вестибулярного невриту, ВМ або ХМ від інших причин запаморочення, різних підтипів ДППЗ між собою. Однак важливо врахувати, що ці моделі ще не перевірені на великих популяціях із, наприклад, різноманітною демографічною структурою або різним діагностичним обладнанням. Окрім того, моделі часто навчаються з використанням даних, ретельно відібраних як типові чи вільні від артефактів, з виключенням рідкісніших захворювань (як-от купулолітіаз або ДППЗ переднього каналу) чи пацієнтів із неясними

діагнозами. Продуктивність у реальних умовах може бути нижчою, ніж очікувалося.

Найближче майбутнє машинного навчання в нейроотології полягає у моделях, які клініцисти зможуть використовувати в режимі реального часу для діагностики. З огляду на юридичні та нормативні складності, ймовірно, мине деякий час перш ніж клініцистів замінять пристроями, які можуть самостійно діагностувати. Втім, лікарі невідкладної допомоги, лікарі широкого профілю та лікарі первинної медичної допомоги зможуть отримати доступ до інструментів, що імітують діагностичні навички експерта-нейроотолога, а також застосовувати їх до значно більшої кількості хворих із запамороченням. Клініцисти повинні ознайомитися з обмеженнями моделей машинного навчання та ризиками, пов'язаними з їхнім використанням, оскільки впровадження цих технологій є неминучим.

За матеріалами: Gábor M. Halmágyi et al. Neurological update: neuro-otology 2023. J Neurol. 2023 Aug 17. doi: 10.1007/s00415-023-11922-9. Online ahead of print.

ДОВІДКА «ЗУ»

Лікарським засобом, який довів високу ефективність у лікуванні запаморочення різного генезу, є комбінація цинаризину з дименгідрином (Арлеверт®). Селективний антагоніст кальцієвих каналів цинаризин обмежує надходження кальцію до сенсорних клітин лабіринту, пригнічуючи надмірну збудливість вестибулярного органу у відповідь на звичайні стимули. Також цинаризин – слабкий блокатор гістамінових рецепторів H₁ та холінергічних мускаринових рецепторів нейронів вестибулярних і вегетативних ядер стовбура мозку, що забезпечує його протибловальний ефект. Дименгідрином (антигістамінний агент з антихолінергічними властивостями), здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр, блокує холінорецептори структур стовбура мозку, пригнічуючи передачу сигналів у вестибулярних та вегетативних ядрах. Це забезпечує його протибловальну дію, а також зменшення відчуття запаморочення.

Синергічний вплив цинаризину та дименгідрином посилює вищу клінічну ефективність препарату Арлеверт® порівняно з монотерапією компонентами чи іншими відомими препаратами для лікування вестибулярних розладів, що було переконливо показано в клінічних дослідженнях і метааналізах.

Підготувала **Наталія Александрук**

Сплеск «новизни» антигіпертензивних препаратів центральної дії в європейських рекомендаціях 2023 року



Н.Ю. Осовська

Останніми десятиліттями препарати центральної дії використовують нечасто переважно через відсутність доказів та/або їх гіршу переносимість порівняно з новими основними класами ліків. У європейських рекомендаціях 2023 року, що стосуються лікування артеріальної гіпертензії (АГ), велика увага присвячена розгляду нових можливостей використання препаратів центральної дії та розширенню переліку умов призначення інших груп лікарських засобів. Про це на науково-практичній конференції «Нове про головне: кардіологічні алгоритми у коморбідних хворих», що відбулася онлайн 26 серпня, розповіла голова правління ГО «Асоціація сімейних лікарів та лікарів терапевтичних фахів Поділля "Подільський лікар"», доктор медичних наук, професор Наталя Юрївна Осовська. Пропонуємо читачам огляд її доповіді у форматі «запитання – відповідь».

? До яких популярних груп препаратів останніми роками збільшилася довіра в спеціалістів європейських кардіологічних товариств?

– Я хотіла би почати з β -блокаторів, яким, можна сказати, вдалося прорватися в «першу лігу». У 2013 році ці препарати не увійшли до основних комбінацій і розглядалися лише як можливі комбінації та не з усіма препаратами, а виключно з діуретиками, тобто їхня позиція була вкрай обмеженою. У 2018 році вони займали місце третього, а в рекомендаціях 2020 року – четвертого кроку лікування.

У настановах Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 року β -блокатори посіли важливіше місце. Ці препарати розглядали на кожному кроці за наявності хронічної серцевої недостатності, стенокардії, фібриляції передсердь, після інфаркту міокарда чи в молодих жінок, що планують вагітність або вже вагітні.

Особливістю рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) 2023 року стало те, що β -блокатори увійшли в основний алгоритм лікування АГ. За словами вчених, ці препарати раніше не розглядали як засоби першого вибору при терапії АГ, але в клінічній практиці багато пацієнтів фактично лікуються саме ними, оскільки існує багато умов, за яких β -блокатори мають переконливі переваги. Отже, нині β -блокатори позиціонують як препарати, котрі можна призначати на будь-якому етапі алгоритму лікування, якщо є умови, за яких вони вважаються корисними.

? Чому антигіпертензивна терапія може бути неефективною?

– Існує декілька груп причин, які призводять до того, що терапія АГ виявляється неефективною. До них відносять:

- 1) низьку прихильність до прийому препаратів через:
 - низьку інформованість пацієнта про проблему гіпертонічної хвороби;
 - низький культурний рівень пацієнта;
 - велику кількість призначених лікарських засобів;
 - побічні ефекти ліків;
 - економічні чинники;

2) відсутність або недостатня модифікація стилю життя: ожиріння, зловживання алкоголем, куріння, надмірне вживання солі;

3) залежність від ліків, що приймає пацієнт (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати, антидепресанти);

4) особливі стани, як-от інсулінорезистентність, апное уві сні, ниркова недостатність.

? Чим відрізняється моксонідин від інших антигіпертензивних препаратів і який його механізм дії?

– Моксонідин – це препарат центральної дії, що має при монотерапії найсильніший антигіпертензивний ефект (рис).

Серед препаратів центральної дії (моксонідин, клонідин, метилдопа) агоніст I_1 -імідазолінових рецепторів моксонідин має очевидні переваги: побічні ефекти, властиві агоністам α_2 -адренорецепторів (наприклад, сухість слизових оболонок, зниження апетиту, нудота, блювання, запори, брадикардія, ортостатична гіпотензія), у нього невиражені або відсутні, водночас йому властиві плейотропні ефекти, серед яких:

- зниження активності судинорухового центру;
- зменшення опору судин завдяки пригніченню симпатичної активності без зменшення серцевого викиду, впливу на частоту серцевих скорочень і нирковий кровоток;
- опосередковане пригнічення ренін-ангіотензинової системи, що не спричиняє затримки рідини;
- зменшення гіперглікемії й інсулінорезистентності;
- посилення ліполізу, сприяння зменшенню ваги;
- покращення функції ендотелію;
- зменшення протеїнурії.

? Які стани та супутні захворювання можуть провокувати підвищення активності симпатичної нервової системи?

– До таких станів і чинників відносять цукровий діабет 2 типу, дисліпідемію, ожиріння (переважно центральне), системне запалення, ендотеліальну дисфункцію, куріння, психічний стрес, безсоння. Підвищення симпатичної активності призводить до підвищення артеріального тиску (АТ), провокує та стимулює розвиток інсулінорезистентності й надалі ожиріння.

Ожиріння, особливо за центральним типом, саме по собі активує симпатичну нервову систему, що спричиняє окислювальний стрес й ураження колагену 1 та 4 типів. З іншого боку, воно зумовлює підвищення рівня ендотеліну-1 і зниження вазодилатації, а також натрійурез. Усі вищенаведені чинники призводять до розвитку гломерулосклерозу. Коли цей процес відбувається на тлі підвищеного АТ, за якого нирка є органом-мішенню, негативні ефекти накладаються один на одного.

Цукровий діабет 2 типу завжди виникає на тлі інсулінорезистентності й гіперінсулінемії, що саме по собі активує симпатoadреналову систему та сприяє посиленню патологічного процесу. Виникає хибне коло як для АТ, так і для розвитку й декомпенсації ішемічної хвороби серця. Тому найважча в прогнозі серцева-судинна коморбідність – це АГ, цукровий діабет

і хронічна ниркова недостатність, і гіперсимпатика тут відіграє провідну етіологічну роль як у виникненні хвороби, так і в прогресуванні до хронічної серцевої недостатності.

? Як моксонідин впливає на стан нирок і чи можна сказати, що препарат має нефропротекторні властивості?

– Для відповіді на це запитання потрібно звернути увагу на дослідження M. Palkovits і співавт. (2013), у якому в щурів видаляли невеликий шматочок нирки та спричиняли легку хронічну ниркову недостатність. Далі вчені вивчали реакцію центральної нервової системи на втручання й порівнювали вплив таких препаратів, як лосартан і моксонідин. Вони виявили, що саме моксонідин угамовував гіперактивність мозку та швидко зменшував протеїнурію, тобто швидко компенсував гіперсимпатичну активність й периферичний вплив симпатичної ланки нервової системи на ту частину нирки, що залишилася.

У дослідженні X. Li та співавт. (2023) вивчали стан людей молодого віку з дуже тяжкою автоімунною нефропатією, яка швидко призводила до розвитку термінальної стадії ниркової недостатності. Було виявлено, що моксонідин значуще гальмував загибель клітин нирок, що можна розцінювати як нефропротекторну дію.

? Чи можна призначати моксонідин жінкам у періоді пременопаузи та постменопаузи? Кому його доцільно додавати в стандартній терапії АГ?

– У багатонаціональній популяції з метаболічним синдромом (дослідження MERSY; Chazova I. et al.,

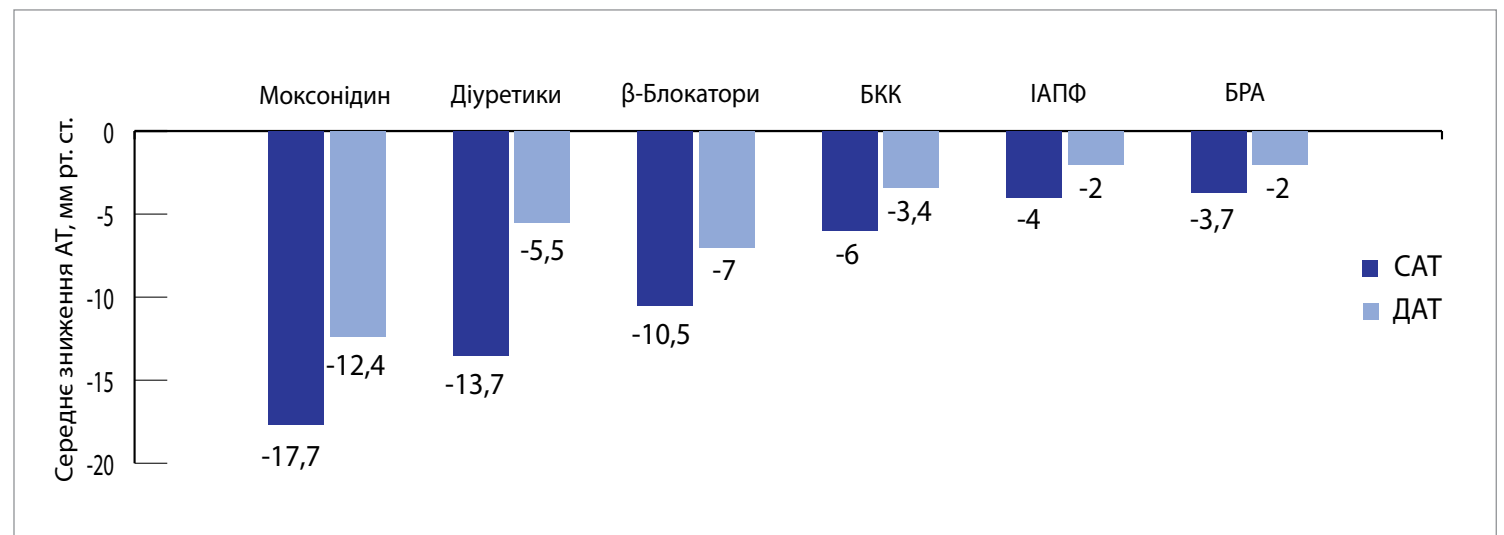


Рис. Середнє зниження АТ у пацієнтів з АГ при монотерапії моксонідином та іншими класами антигіпертензивних препаратів [8, 10]

Примітка: непряме порівняння за даними рандомізованого контрольованого дослідження TOPIC із моксонідином (Water J. et al., 1999) та огляду досліджень інших антигіпертензивних препаратів (Thotopoulos S. et al., 2015).
 САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, БКК – блокатори кальцієвих каналів, ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину.

2013) було виявлено, що частота досягнення АТ <140/90 мм рт. ст. була статистично значущою ($p < 0,001$) і значно вищою серед молодших пацієнтів, жінок без постменопаузи (рис. 2). Потенційні значущі покращення в усій когорті спостерігалися щодо маси тіла ($-2,1 \pm 5,4$ кг), рівня глюкози в плазмі натще (з 6,8 до 6,2 ммоль/л) і тригліцеридів (із 2,4 до 2,0 ммоль/л).

Ефективність моксонідину в жінок у постменопаузі вивчалася в іншому дослідженні (Kaaja R. et al., 2004). У цій роботі порівнювали вплив двох симпатолітичних засобів – центрального (моксонідин) і периферичного (атенолол) механізмів дії – на АТ й інші чинники метаболічного синдрому в жінок із гіпертензією в постменопаузі, які не приймали замісної гормональної терапії. Виявилось, що атенолол і моксонідин сприяли статистично значущому зниженню діастолічного АТ на 9,5 і 5,5 мм рт. ст. відповідно. Водночас у пацієнок, які приймали атенолол, спостерігався чіткий ефект рикошету, тоді як у групі моксонідину відзначалося певне подальше зниження АТ.

Моксонідин також забезпечував значне зниження середньої площі під кривою (AUC) рівня глюкози в плазмі під час перорального тесту на толерантність до глюкози ($-0,96$ ммоль/л × годину) і середню AUC інсуліну в плазмі ($-6,15$ мОд/л × годину).

Отже, моксонідин може надати додаткову користь жінкам у постменопаузі з АГ, які мають інші ознаки метаболічного синдрому.

У жінок із надмірною вагою й метаболічним синдромом за прийому моксонідину стан, імовірно, покращується завдяки зниженню запального цитокіну TNF α (Pöyhönen-Alho M.K. et al., 2008). Вплив на запальні агенти – це ще один додатковий шлях зниження серцево-судинного ризику.

? Завдяки чому моксонідин може покращувати стан жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ)?

– При СКПЯ підвищується активність симпатичної нервової системи. Моксонідин є симпатолітичним препаратом центральної дії з відомим позитивним впливом на АГ, чутливість до інсуліну, дисліпідемію та запалення. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні оцінювали вплив препарату на модуляцію симпатичної активності та метаболізм у жінок з СПКЯ (Shorakae S. et al., 2018). Виявилось, що в жінок, які приймали моксонідин, спостерігалось значне зниження С-реактивного білка порівняно з групою плацебо ($-0,92 \pm 2,3$ проти $-0,04 \pm 1,5$). Відзначався значний зв'язок між маркерами резистентності до інсуліну на початковому рівні та зниженням симпатичної активності при застосуванні моксонідину.

? Як моксонідин впливає на коронарний кровообіг?

– Вплив моксонідину на коронарну систему та систему гемодинаміки в пацієнтів з АГ вивчали німецькі дослідники (Mitrovic V. et al., 2001). Вони встановили, що прийом цього препарату (разова доза – 0,4 мг перорально) сприяв зниженню систолічного і діастолічного АТ на 28/10 мм рт. ст. і частоти серцевих скорочень на 5 уд./хв.

Резерв коронарного кровотоку збільшувався на 12%, насиченість киснем підвищувалася на 4%, що супроводжувалося зниженням концентрації норадреналіну на 30% й ендотеліну-1 на 20%. Отже, препарат чинить клінічно значущу пригнічувальну дію на симпатичні показники зі сприятливим впливом на гемодинаміку, коронарний кровообіг і нейрогуморальні параметри.

? Хто може отримати найбільшу користь від призначення моксонідину в комбінованій антигіпертензивній терапії?

– Можна виділити такі групи пацієнтів, призначення котрим моксонідину є доцільним:

- пацієнти з центральним ожирінням, переддіабетом, цукровим діабетом 2 типу;
- пацієнти з резистентною АГ та будь-якою вагою: моксонідин призначають на додаток до основних антигіпертензивних препаратів, які вже застосовуються в індивідуальних максимальних дозах;
- пацієнти з АГ з гіперсимпатикотонією – синусовою тахікардією, якщо призначення β -блокаторів неможливе або неефективне;
- хворі, які приймають клонідин (заміна клонідину на моксонідин);
- жінки з АГ (моксонідин не слід застосовувати в період вагітності або лактації);
- пацієнти з нефропатією/альбумінурією будь-якого генезу;

• як лікарський засіб для додаткового антиангінального ефекту.

Отже, схема антигіпертензивної терапії може бути доповнена препаратом центральної дії в досить широкій популяції пацієнтів.

? Як призначається моксонідин (Моксогама)?

– Початкова доза становить 0,2 мг 1 раз на добу. Лікар має оцінити індивідуальну переносимість препарату. Через 3 тиж дозу можна підвищити до 0,4 мг (1-2 рази на добу). Ще через 2-3 тиж можна перейти на максимальну дозу 0,6 мг, яку приймають за 1 чи 2 прийоми.

Підготувала **Юлія Котикович**

37

Моксогама®

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

ВАЖЛИВА СКЛАДОВА

У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АГ¹

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



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

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

wörwag
PHARMA

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

25 практичного
застосування
в Україні³
років

Фармак

Амізон®

**оригінальний протівірусний засіб
з прямою протівірусною дією¹**



**Амізон Макс довів протівірусну ефективність
при COVID-19 в багатоцентровому подвійному
рандомізованому, плацебо-контрольованому
клінічному дослідженні²**

1 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амізон; 2 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амізон Макс; 3 - Реєстраційне посвідчення № P/97770/16 від «6» березня 1997р. (наказ МОЗ України від 13 вересня 2000 р. № 1422)
Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/6493/01/01, від «28» квітня 2017 р. (наказ МОЗ України від «20» січня 2021 р. № 90), Р.П. № UA/6493/01/02, від «28» квітня 2017 р. (наказ МОЗ України від «20» січня 2021 р. № 478), Р.П. № UA/12415/01/01, від «4» липня 2017 р. (наказ МОЗ України від «10» вересня 2021 р. № 1922), РП UA/11862/01/01 №2779 від 02.12.2020. Виробник: АТ «Фармак». Місцезнаходження: Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. тел.: +38 (044)239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86/ e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/02/2023/АМІ/П/001

Ulaizer™

Air +

НЕБУЛАЗЕР
НОВОГО
ПОКОЛІННЯ

ПОДИХ ЖИТТЯ!

ULAIZER™ AIR +

КОМПАКТНИЙ
КОМПРЕСОРНИЙ
НЕБУЛАЗЕР



SMART РІШЕННЯ В НЕБУЛАЗЕРНІЙ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ!



**Висока швидкість
небулізації**
менше часу на
процедуру інгаляції



**Легкий 260 г –
компактний, не
займає багато місця**



**Містить чохол
в комплекті –
зручність в зберіганні**



Тихий - важливо
для проведення
інгаляцій у дітей



**Ударостійкий –
тривалий період
експлуатації**



**Містить Power
адаптер – захист від
перепаду напруги**

ШИРОКИЙ НАБІР КОМПЛЕКТУЮЧИХ

дає можливість обирати оптимальний для захворювання



**Запатентована
небулайзерна
камера**



доросла та
дитяча маски



загубник



небулайзерна
камера



повітряна
трубка

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Виробник ТОВ «Юрія-фарм». Компресорний небулайзер Юлайзер Ейр+, VP-D2. Декларація про відповідність AR-031V

* Інструкція до медичного застосування Юлайзер Air+ www.ulaizer.com



Гострі респіраторні вірусні інфекції: лікувати не треба чекати

Початок осені традиційно асоціюється з початком нового навчального року для школярів та студентів, але вересень також символізує повернення до навчального процесу і лікарів. Цього місяця вже стартувало декілька спеціалізованих освітніх заходів, один із найочікуваніших – великий майстер-клас із серії «Респіраторні захворювання. Лікуй респіраторно» під тематичною назвою «Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ): лікувати не треба чекати», під час проведення якого провідні експерти з різних галузей медицини представили нові погляди на лікування та профілактику різноманітних проявів ГРВІ.



Майстер-клас розпочала завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), президент ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська з доповіддю «ГРВІ: підходи до діагностики та принципи терапії».

Нагадавши етіологічну структуру ГРВІ, в якій домінують віруси грипу, парагрипу, риновіруси, коронавіруси, реовіруси, аденовіруси, деякі серотипи ентеровірусів, доповідчачка підкреслила, що діагноз ГРВІ підтверджується лише при виявленні в хворого ознак ураження дихальних шляхів (ДШ). Незважаючи на значну кількість респіраторних вірусів, особлива увага лікарів і науковців усього світу зосереджена на SARS-CoV-2 – збуднику COVID-19. Нещодавно знову виявлено декілька нових мутацій цього вірусу: один із них, який походить від варіанта Omicron, отримав назву EG.5 (Eris) та нині домінує у світі; спричинив чергове зростання інфікування із 7,6% у червні до 17,4% у липні. У США цей збудник став причиною 20,6% випадків COVID-19 у серпні. Порівняно зі штамми-попередниками варіант EG.5 має нову мутацію S-білка, яка може допомагати вірусу уникати імунного захисту. Симптоми COVID-19 за інфікування EG.5 залишаються незмінними, причому наразі немає даних щодо тяжчого й більш ускладненого перебігу захворювання.

Характерна сучасна ознака перебігу ГРВІ – висока ймовірність виникнення вірусної пневмонії. Це збільшення зумовлено не лише підвищенням якості діагностики, а й справжнім зростанням кількості хворих за рахунок збільшення кількості пацієнтів з ослабленим імунітетом. Загалом, залежно від вірулентності мікроорганізму, віку та супутніх захворювань пацієнта, тяжкість перебігу вірусної пневмонії варіює від легкого самообмежувального до захворювання, яке загрожує життю. Вірусні пневмонії часто виникають за грипу А/Н1N1/09, COVID-19, інфекції MERS або SARS, перебіг яких може ускладнюватися також гострим респіраторним дистрес-синдромом.

Основний принцип лікування будь-якого інфекційного процесу, в т. ч. COVID-19, – раннє застосування етіотропних або специфічних препаратів, здатних пригнічувати реплікацію збудника. Метою лікування хворих на COVID-19 вважають не лише їхнє одужання, а й одужання без ускладнень та/або наслідків. Терапія COVID-19 ґрунтується на призначенні етіотропних засобів (балаксівір, паксловід, молнупіравір, ремдесивір, рибавірин, ацикловір), при виникненні ускладнень – на застосуванні антибактеріальної терапії. Стратегія зниження вірусного навантаження передбачає застосування антисептиків групи поверхнево-активних речовин, що гальмують процес депротейнізації вірусу в клітині шляхом зниження рН, мають лізосомотропні властивості, тому пригнічують репродукцію вірусу в клітині. Одним із найвивченіших представників цієї групи є декаметоксин (Декасан). Декасану властиві віруліцидна, бактерицидна, фунгіцидна, протистотична дії. Механізм протимікробної дії декаметоксину умовно розподіляють на 3 етапи: концентрацію препарату на поверхні мікроорганізму, з'єднання із фосфатидними групами ліпідів збудника, руйнування структури мікроорганізму (рис. 1). Протівірусу активність

пов'язують із впливом лікарського засобу (ЛЗ) на позаклітинні віруси, ушкодженням їхніх протеаз. Поверхнева активність декаметоксину перешкоджає взаємодії вірусних і клітинних рецепторів, тобто Декасан протидіє адсорбції, проникненню та депротейнізації вірусу. Зазначені ефекти сприяють зменшенню вірусного навантаження та зниженню ризику тяжкого перебігу COVID-19.



Рис. 1. Механізм протимікробної дії Декасану

Спікерка підкреслила, що Декасан впливає лише на клітинну стінку бактерій та вірусів, не уражаючи клітини людини. Концентрації декаметоксину, які застосовуються в однодозових контейнерах Декасан, не мають токсичної дії, не завдають місцевих побічних ефектів, не подразнюють слизові оболонки, не всмоктуються з поверхні шкіри та слизових. Декасану притаманні також протизапальний, протиекзудативний, десенсибілізуювальний та спазмолітичний ефекти. Доведено протівірусну ефективність декаметоксину (Декасан), що надає підстави для його застосування в разі інфекційних уражень ДШ, у т. ч. COVID-19. Застосування Декасану дозволяє знизити вірусне навантаження мокротиння, зменшити виділення вірусу в навколишнє середовище, мінімізувати ризик зараження інших. Комбіноване застосування Декасану з іншими протівірусними ЛЗ на ранньому етапі захворювання може покращити терапевтичну ефективність.



Продовжила роботу майстер-класу завідувачка кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, доктор медичних наук, професор Леся Василівна Беш, яка представила доповідь «Кашель у практиці сімейного лікаря та педіатра: вибір раціональної тактики муколітичної терапії».

На початку свого виступу Л.В. Беш підкреслила, що кашель – це захисна реакція організму, спрямована на звільнення ДШ від слизу, мокротиння, різних хімічних речовин, механічних часточок; з іншого боку, головними причинами гострого респіраторного кашлю в дітей є інфекції, гіперреактивність бронхів, синусит, алергія, стороннє тіло ДШ. Лікування кашлю при ГРВІ проводиться одночасно зі зміною вологості та температури повітря, котрим дихає дитина, забезпеченням адекватного надходження рідини до організму та носового дихання.

Підбір ЛЗ для нівелювання кашлю залежить від його типу – вологого продуктивного, сухого непроодуктивного та кашлю, пов'язаного із бронхоспазмом або подразненням рефлексогенних зон. Лікарі часто

спостерігають ситуацію, коли кашель є проявом бронхообструкції. У таких випадках застосовується особлива тактика лікування: призначаються бронхолітики у вигляді β_2 -агоністів короткої дії (БАКД; сальбутамол), холінолітики (іпратропію бромід), комбіновані препарати (фенотерол + іпратропію бромід), метилксантини (за тяжкого перебігу хвороби, внутрішньовенно). Призначення мукоактивних препаратів (ацетилцистеїн, амброксол, карбоцистеїн), з одного боку, є патогенетично обґрунтованим через їхню здатність покращувати мукоциліарний транспорт; з іншого боку, вони стимулюють синтез секрету, збільшуючи його об'єм та/або рідку частину, що може спричинити посилення бронхообструкції. Саме тому деякі лікарі-практики, науковці вважають недоцільним призначення мукоактивних препаратів дітям перших 2 років життя через небезпеку розвитку синдрому «затоплення легень». Їх несвоєчасне призначення (за непродуктивного кашлю) може супроводжуватися розвитком низки побічних ефектів (бронхоспазму в дітей раннього віку) та пригніченням мукоциліарного транспорту.

Інгаляційне лікування є дуже привабливим через його фізіологічність, швидку доставку ЛЗ безпосередньо до вогнища патологічного процесу, низький ризик розвитку системних побічних ефектів. Для лікування кашлю навіть у маленьких дітей може бути використаний Лорде Гіаль, який містить гіпертонічний розчин хлориду натрію, збагачений гіалуроновою кислотою, та дозволений до застосування з періоду новонародженості. Він призначений для інгаляційного застосування, посилює виведення слизу із ДШ, сприяє поліпшенню мукоциліарного кліренсу, має додаткові антимікробні та протизапальні властивості. Гіалуронова кислота покращує зволоження слизової оболонки бронхів під час запального процесу, зменшення подразнювальної дії гіпертонічного розчину при небулайзерній терапії. Лорде Гіаль може бути застосований для лікування бронхіоліту в маленьких дітей: зараз широко обговорюються доцільність застосування інгаляції сольових розчинів за цієї патології. У деяких рекомендаціях гіпертонічний сольовий розчин розглядають як можливий метод терапії, адже його небулайзерне застосування при бронхіоліті може значно зменшити тяжкість респіраторного дистрес-синдрому, скоротити термін перебування в стаціонарі, поліпшити якість нічного сну.



Наступну доповідь представив ректор Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Микола Миколайович Островський, який у рамках свого виступу «Можливості використання декаметоксину в пацієнтів із хронічними неспецифічними захворюваннями ДШ при ГРВІ» ознайомив слухачів із результатами одноцентрового відкритого спостереження за хворими на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічний бронхіт (ХБ) з ознаками ГРВІ.

ХОЗЛ – поширене неінфекційне захворювання із періодичними загостреннями. Вірус-спровоковані загострення можуть супроводжуватися тяжкими респіраторними симптомами, ніж загострення бактеріальної етіології. ГРВІ порушують різні ланки локального захисту легень, порушують мукоциліарний кліренс, сприяючи в такий спосіб посиленню бактеріальної колонізації слизових оболонок і збільшуючи ризик розвитку вторинних бактеріальних інфекцій. Це все може зумовити необхідність призначення антибіотиків і зростання ризику госпіталізації. Зараз у всьому світі активно проводяться дослідження, присвячені пошуку ЛЗ із протівірусною,

Продовження на стор. 34.

Гострі респіраторні вірусні інфекції: лікувати не треба чекати

Продовження. Початок на стор. 33.

антибактеріальною та протигрибковою дією, здатних зменшити вираженість і тривалість клінічної симптоматики, запобігти використанню антибіотиків. Саме таким вимогам відповідає антисептик декаметоксин (Декасан), який має антибактеріальну, протівірусну та протигрибкову активність. Віруліцидні властивості Декасану зафіксовані проти вірусів герпесу, грипу А (H1N1, H3N2), В і SARS-CoV-2. Завдяки протимікробному ефекту декаметоксину покращує природну та специфічну імунологічну реактивність.

Мета проведеного дослідження – оцінка ефективності та безпеки інгаляцій декаметоксину (Декасан) у хворих із загостренням ХОЗЛ та ХБ. У дослідженні взяли участь 19 хворих на ХОЗЛ, 38 пацієнтів із ХБ (середній вік складає 58 років). На момент первинного візиту до сімейного лікаря хворим признали симптоматичне лікування ГРВІ згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної медичної допомоги. Пацієнтів розподілили на 2 групи: хворі 1-ї групи додатково отримували інгаляції декаметоксину (Декасан; 0,2 мг/мл, 2 мл) за допомогою небулайзера протягом 7 днів, а 2-ї групи – лише симптоматичну терапію ГРВІ. Залежно від домінувального захворювання основну та контрольну групу розподілили на підгрупи: 1а (n=10) та 2а (n=9) підгрупи були представлені хворими на ХОЗЛ, тоді як 1б (n=19) і 2б (n=19) підгрупи склали хворі на ХБ. Установлено, що інгаляції декаметоксину сприяли зниженню температури тіла, болю в горлі, загальної слабкості. До призначення лікування основною скаргою був кашель, який турбував 100% хворих в 1а підгрупі; через 7-10 днів інгаляцій Декасану їхня кількість знизилася до 52,6%. Переважна більшість пацієнтів з підгрупи 1б (57,9%) на початку дослідження скаржилася на кашель; застосування Декасану сприяло нівелюванню цього симптому в усіх хворих цієї підгрупи (рис. 2).

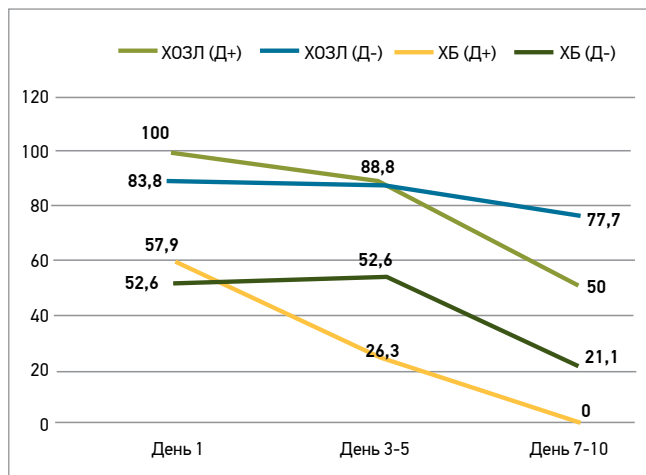


Рис. 2. Динаміка кашлю на тлі лікування Декасаном

В когорті хворих на ХОЗЛ, які отримували декаметоксин, констатували зниження потреби в призначенні антибіотиків удвічі порівняно із групою контролю. Призначення Декасану асоціювалося зі зменшенням частоти появи гнійного мокротиння та зниженням випадків призначення антибактеріальної терапії (рис. 3). Крім того, хворі на ХОЗЛ удвічі рідше мали потребу в госпіталізації, якщо до схеми їхнього лікування входили інгаляції Декасаном. Додавання декаметоксину до терапії хворих на ХБ дало змогу запобігти погіршенню стану пацієнтів: жоден із них не потребував госпіталізації. Отже, включення інгаляцій декаметоксину (Декасан) до комплексного лікування ГРВІ хворих на ХОЗЛ, ХБ у 1,5-3 рази зменшувало тривалість кашлю, задишки, знижувало імовірність появи гнійного мокротиння, ринофарингеального синдрому, а також зменшувало потребу в призначенні антибіотиків і ризик госпіталізації. Схожий ефект спостерігається в хворих на ХБ: інгаляції декаметоксину дали змогу зменшити призначення антибіотиків у 2,2 раза та нівелювати потребу в госпіталізації.

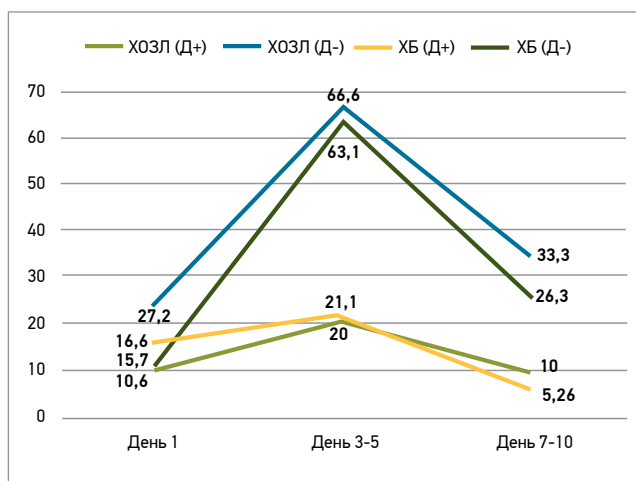


Рис. 3. Інгаляції Декасаном проти появи гнійного мокротиння

Стерильні однодозові контейнери Декасану призначені для використання за допомогою небулайзера; їх можна призначати дітям віком >12 років і дорослим по 1-2 контейнери 2 р/добу завдяки хорошій переносимості та відсутності токсичної дії.



Завідувачка кафедри педіатрії та інфекційних дитячих хвороб Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), доктор медичних наук, професор Олена Костянтинівна Колоскова продовжила роботу майстер-класу доповіддю «Гіперсприйнятливості бронхів у дітей: місце респіраторної цитопротекції». Згідно із сучасною концепцією розвитку бронхіальної астми (БА), в основі виникнення бронхоспазму лежать гіперсприйнятливості та гіперреактивності бронхів, формуванню яких сприяють зменшення калібру ДШ, підвищення скоротливості, зміна проникності слизової бронхів, гуморальні, а також клітинні медіатори запалення, дисфункціональна нервова регуляція. Епітеліальні клітини, які утворюють перші фізичний, хімічний та імунологічний бар'єри – невід'ємну частину вродженого імунітету. Існують докази, що дефектна бар'єрна функція разом з аномальною імунною відповіддю сприяють появі алергічних розладів.

Респіраторна цитопротекція вважається обґрунтованою стратегією ефективного лікування та профілактики неспецифічної бронхіальної гіперсприйнятливості. Ектобрис – один із перших цитопротекторів на основі ектоїну (екстромоліту), який являє собою природну молекулу, що утворюється всередині екстремофільних мікроорганізмів. Ектоїн – циклічна амінокислота, яка сприяє стабілізації молекул води та нормалізації молекулярних взаємодій у біомолекулах. Ектоїн оточує сусідні білки / клітинні мембрани водним шаром, не взаємодіє з білками, не потрапляє усередину клітини, але сприяє стабілізації макромолекул, розташованих на зовнішній поверхні клітини. Ектоїн здатний стабілізувати клітинні мембрани, захищати епітелій від алергенів, вірусів, бактерій, хімічних агентів, зменшувати запальний процес завдяки інгібуванню прозапальних медіаторів, гіперсприйнятливості ДШ.

Доповідачка навела доказові дані ефективності ектоїну: в плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні (РКД) установлено позитивний вплив інгаляцій ектоїну на функцію легень, запальні маркери, вміст нейтрофілів у мокротинні порівняно із плацебо. В систематичному огляді продемонстровано докази ефективності ектоїну при гострих, хронічних запальних захворюваннях легень (алергічний риніт (АР), гострий риносинусит (РС), сухий риніт, фарингіт, ларингіт). В іншому проспективному РКД доведено, що призначення ектоїну хворим на гострий бронхіт і ГРВІ сприяє усуненню всіх симптомів захворювання, значному покращенню стану після 7 днів терапії та супроводжується стійким

лікувальним ефектом, який зберігається протягом 3 тиж після закінчення використання ЛЗ. Ефективність монотерапії ектоїном у хворих на АР визнано зіставною з результативністю препаратів першої лінії (антигістамінні ЛЗ), а комбінація ектоїну з антигістамінними засобами чи інтраназальними кортикостероїдами сприяє швидшому нівелюванню патологічних симптомів.

Ектобрис – респіраторний цитопротектор на основі ектоїну, який використовується для збереження цілісності, захисту та відновлення клітин при захворюваннях ДШ. Ектобрис захищає клітинну мембрану епітеліоцитів слизової, сприяє зменшенню запалення та полегшенню симптомів за різноманітної респіраторної патології, запобігає появі клінічних ознак алергічних реакцій у разі алергічної БА, відновленню слизових оболонок.



Вірус-індукований синдром бронхіальної обструкції був у центрі уваги доповіді, яку представила професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Галина Володимирівна Єрьоменко.

Доповідачка підкреслила, що запалення та гіперреактивність бронхіального дерева спричиняють і посилюють органічні, неорганічні речовини і тригери: холодне повітря, бензалколонію хлорид, сірчана кислота, віруси, бактерії, пилок тощо; вони зумовлюють запалення слизової та ушкодження вільного епітелію. Бронхоспазм розвивається за стійкого збудження парасимпатичних нейронів, яке супроводжується підвищенням виведенням ацетилхоліну, що зумовлює спазм гладкої мускулатури бронхів, підвищення бронхіальної секреції, посилення бронхообструкції. Активація блукаючого нерва зумовлює бронхіальну гіперсекрецію, бронхоспазм, кашель. Описаний механізм бронхообструкції притаманний як БА, так і ХОЗЛ. Найефективнішим сучасним способом нівелювання бронхоспазму визнано інгаляційне введення ЛЗ за допомогою небулайзера. Небулайзерна терапія дозволяє доставляти високі дози ЛЗ до ДШ за нетривалий період, максимально швидко усуває напади астми та утрудненого дихання, не потребує виконання форсованих маневрів, чіткої координації вдиху з вивільненням ЛЗ. Небулайзерну терапію можна застосовувати на всіх етапах надання медичної допомоги з мінімальним ризиком виникнення системних побічних ефектів.

Спікерка представила сучасну схему лікування бронхообструкції за допомогою ЛЗ вітчизняного виробника; передбачає застосування Небутамолу (сальбутамол) для усунення бронхоспазму протягом 4-5 хв інгаляції; для цього використовується 1 контейнер Небутамолу 2-4 р/добу без розведення. Другим інгаляційним препаратом із цієї схеми є Небуфлюзон, якому притаманна потужна проти-запальна дія небулізованого гормона флютиказону. Небуфлюзон призначається дітям віком <16 років по ½ контейнера 2 р/добу, підліткам віком >16 років; дорослим застосовують для інгаляцій 1 контейнер 2 р/добу без розведення. Небутамол і Небуфлюзон виготовляють у сучасних однодозових контейнерах без додавання токсичних консервантів, що дозволяє проводити інгаляцію без подразнення слизової оболонки та виникнення парадоксального бронхоспазму. Значною перевагою Небутамолу та Небуфлюзону є безпечність додаткових речовин: вони містять натрію хлорид, воду для ін'єкцій, полісорбат-80 (Небуфлюзон). Доведено, що консервант динатрію едетат подразнює слизову бронхів, збільшує їхню гіперреактивність, зумовлює кашель і парадоксальний бронхоспазм. Порівняно з будесонідом флютиказон має вищі коефіцієнти ліпофільності (3,89 vs 2,32) та індекс місцевої активності (1,7 vs 1), більшу тропність до рецепторів (1775 vs 855), меншу системну біодоступність (5 vs 40-70%).

Г.В. Єрьоменко поділилася власним досвідом застосування Небуфлюзону в лікуванні обструктивного синдрому: призначення цього препарату сприяло

О.М. Біловол, академік НАМН України, д.м.н., професор,
І.І. Князькова, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет

Основні принципи проведення раціональної антибіотикотерапії.

Погляд клінічного фармаколога



О.М. Біловол



І.І. Князькова

Адекватна раціональна антибіотикотерапія не лише нівелює клінічні симптоми захворювання, скорочує тимчасову непрацездатність пацієнта, запобігає рецидивам, хронізації та ускладненому перебігу патологічного процесу, а й перешкоджає подальшому поширенню резистентних штамів мікроорганізмів у людській популяції. Основні правила антибіотикотерапії були сформульовані П. Ерліхом і О. Флемінгом, пізніше вони були доповнені й уточнені.

Антибіотики – це речовини біологічного походження, утворені мікроорганізмами, отримані з рослинних або тваринних тканин, а також їхні похідні та синтетичні продукти, що вибірково пригнічують ріст в організмі хворого збудників захворювань або затримують розвиток злоскісних пухлин.

Існує класифікація антибіотиків за хімічною структурою:

- 1) антибіотики, що мають у структурі β -лактамне кільце (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами);
- 2) антибіотики, структура яких включає макроциклічне лактонне кільце (макроліди, лінказаміди);
- 3) антибіотики, структурною основою яких є чотири конденсовані шестичленні цикли (тетрацикліни);
- 4) похідні діоксиамінофенілпропану (левоміцетин, хлорамфенікол);
- 5) антибіотики, структура яких включає аміноцукри (аміноглікозиди);
- 6) антибіотики із групи циклічних поліпептидів (поліміксини);
- 7) антибіотики, структура яких включає складні глікопептиди (глікопептиди);
- 8) антибіотики інших структур (фузидини, рифампіцин, фосфоміцин, ристоміцин).

Новий і перспективний клас антибіотиків – *оксазолідони* (лінезолід).

Під час призначення антибіотиків слід урахувати низку положень. Перше правило – вибір антибіотика має здійснюватися з урахуванням виду збудника та його чутливості до антибіотика, встановлених на підставі аналізу клінічної картини захворювання і бактеріологічних методів дослідження.

Антибіотики з огляду на визначення впливають на такі мікроорганізми, як бактерії, мікоплазми, спірохети, хламідії, токсоплазми, гриби, уреоплазми, рикетсії тощо.

Водночас важливо підкреслити, що антибіотики не впливають ні на віруси, ні на пріони, тому помилкове призначення антибіотиків при захворюваннях неінфекційної природи спричиняє виникнення небажаних ефектів, затримку справді необхідних заходів і неправильний висновок щодо неефективності препарату із залученням інших альтернативних та резервних антибіотиків. Отже, за інфекційного захворювання необхідно провести ідентифікацію інфекційного агента, тобто на початку антибіотикотерапії потрібно правильно взяти інфекційний матеріал, скерувати його на посів; мікробіологічний аналіз допомагає визначити збудника та його чутливість до антибіотика. Однак відповідь отримуємо не раніше ніж через 4-5 днів, нерідко не вдається висіяти інфекційний агент, тому призначення антибіотиків доводиться робити за передбачуваною флорою.

Отриманню швидкого результату з ідентифікації мікроорганізму сприяють експрес-тести (наприклад, ідентифікація стрептокока групи А). Експрес-тестування передбачає отримання результату протягом 5-15 хв. Аналіз виконується лікарем і не потребує спеціальної лабораторії. Специфічність сучасних тестів становить 94%, чутливість – 97%.

Види антибактеріальної терапії:

1 етіотропна терапія є раціональнішою і передбачає цілеспрямовану терапію антибіотиками, що ґрунтується на виділенні збудника з вогнища інфекції та визначенні його чутливості до антибіотиків;

2 емпірична терапія – схема, що ґрунтується на ймовірному діагнозі та локалізації інфекційного процесу до отримання інформації щодо збудника та його чутливості

до цих препаратів. Проводять з урахуванням найімовірніших збудників цієї інфекції та передбачуваної чутливості до антибіотиків.

Загальні принципи емпіричної терапії:

- ✓ вибір препарату має бути заснований на точному діагнозі. Знання діагнозу надає змогу визначити передбачуваного збудника;
- ✓ слід уникати необґрунтованого призначення антибактеріальних препаратів, наприклад при вірусних інфекціях;
- ✓ перевагу слід віддавати препаратам із вузьким спектром дії;
- ✓ вибір оптимального режиму антибактеріальної терапії має проводитися з урахуванням фармакокінетики та фармакодинаміки препарату (призначення адекватного антибіотика в адекватній дозі за планованої адекватної тривалості терапії).

Якими показниками слід керуватися під час емпіричного призначення антибіотика?

Критерії для раціонального вибору антибіотика

Спочатку слід з'ясувати епідеміологічну обстановку, наприклад, у місті, школі, колективі, де працює пацієнт, тощо, оскільки існує таке поняття, як домашня, вулична, госпітальна інфекція. Водночас можна зіткнутися з абсолютною різницею збудниками. Обов'язково необхідно враховувати вік хворого, оскільки багато інфекційних хвороб зумовлюються умовно-патогенною флорою, тобто збудниками, які вегетують на організмі здорових людей. Характер цієї флори може змінюватися з віком, що багато в чому пояснюється імунологічними факторами. Наступне, на що варто звернути увагу, – клінічна картина (ступінь тяжкості, перебіг, ускладнення захворювання). Відомо, що багато мікроорганізмів мають певну тропність до тканин, тому й різна локалізація вогнища інфекції, наприклад бешихове запалення; лімфаденіт частіше спричиняють стрептококи; абсцес м'яких тканин, гнійний мастит, фурункули, карбункули та флегмону новонароджених – стафілококи; пневмонії – пневмококи, гемофільна паличка тощо.

Визначитися з передбачуванням збудником також допоможуть дані мікроскопії мазка, пофарбовані за Грамом, інші лабораторні методи виявлення збудника. Відомо, що грамозитивні диплококи – це пневмококи, стрептококи тощо, грамнегативна флора – кишкові палички, клебсієла, мораксела тощо. І звісно ж, необхідно враховувати попереднє лікування, яке змінює мікрофлору, на що також потрібно зважати під час вибору терапії. Отже, вирішивши питання про передбачуваного збудника чи збудників, звертаємося до кола антибіотиків, до яких цей мікроорганізм має первинну чутливість.

Усі антибіотики за механізмом дії можна розподілити на 3 групи:

1 група – антибіотики, що порушують синтез мікробної стінки під час мітозу: пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами, ристоміцин, фосфоміцин, глікопептиди (ванкоміцин);

2 група – антибіотики, що порушують функцію цитоплазматичної мембрани: поліміксини, поліенові антибіотики та аміноглікозиди.

Обидві групи за фармакологічним ефектом чинять бактеріцидну дію.

3 група – антибіотики, що порушують синтез білків і нуклеїнових кислот: левоміцетин, тетрациклін, лінказаміди, макроліди, рифампіцин, фузидин, гризеофульвін. За фармакологічним ефектом ця група чинить бактеріостатичну дію.

Отже, під час вибору препарату першого ряду для тяжко хворих зі зниженим імунітетом (це новонароджені, ті, хто часто хворіє, літні люди, пацієнти, які отримують імунодепресивні препарати) слід віддати перевагу бактеріцидним антибіотикам, при цьому лікувальний ефект спостерігається через 1-2 дні; тривалість терапії у середньому має становити 7 днів. Якщо йдеться про бактеріостатичні препарати, лікувальний ефект спостерігається через 3-4 дні; тривалість лікування зазвичай становить від 10 до 14 днів. Знання цієї класифікації необхідне для правильної комбінації антибіотиків один з одним.

Цілі комбінації антибіотиків:

- ✓ розширити спектр дії;
- ✓ посилити ефект;
- ✓ боротьба з резистентністю.

В разі комплексного призначення різних антибіотиків 1-ї групи отримуємо посилення ефекту, тобто синергізм за типом сумачії. 1-шу групу антибіотиків можна комбінувати з 2-ю групою, при цьому отримуємо синергізм за типом потенціювання. 1-шу групу не можна комбінувати з антибіотиками 3-ї групи, які порушують ділення мікробної стінки, оскільки 1-ша група діє лише під час мітозу. Однак деякі антибіотики 3-ї групи чинять бактеріцидну дію, як-от, наприклад, еритроміцин, що впливає на коринебактерії, або хлорамфенікол – на гемофільну паличку. В цьому випадку антибіотик 1-ї групи доцільно комбінувати із цими антибіотиками 3-ї групи. Антибіотики 2-ї групи можемо комбінувати один з одним і з препаратами, що належать до 1-ї та 2-ї групи. Однак слід пам'ятати, що антибіотики, які належать до 2-ї групи, є високотоксичними, тому відбувається сумачія не лише очікуваного ефекту, а й їхньої побічної дії. Антибіотики 3-ї групи можна комбінувати в межах своєї групи, якщо вони впливають на різні субодиниці рибосоми, при цьому відбувається сумачія ефектів; в іншому разі виникає інтерференція або антагонізм. Однак слід підкреслити, що за одночасного призначення >2 антибіотиків легше проявляється антагонізм або небезпека підвищення небажаних ефектів, тобто для зниження виникнення небажаних ефектів (за можливості) необхідно надати перевагу препаратам із вузьким спектром дії.

Наступне правило, якого варто дотримуватися, – антибіотик повинен мати високий ступінь безпеки при високій антибактеріальній активності.

Всі антибіотики за спектром дії розподіляють на: **антибіотики з вузьким спектром дії**, які впливають на грам-позитивні бактерії та коки, до яких належать природні пеніциліни, ізоксазолілпеніциліни, макроліди I покоління, лінказаміди, фузидин, глікопептиди, ристоміцин, оксазолідони. Антибіотики, які більше впливають на грамнегативні бактерії: поліміксини, амідінопеніциліни, монобактами.

До **антибіотиків із широким спектром дії** належать амінопеніциліни, карбоксипеніциліни, уреїдопеніциліни, цефалоспорини I-III покоління, аміноглікозиди, хлорамфенікол, левоміцетин, тетрацикліни, фосфоміцин, рифампіцин, макроліди I та II покоління.

Антибіотики, що мають ультраширокий спектр дії, пригнічують грам-позитивні та грамнегативні аероби

й анаероби, лістерії, клостридії, серації, псевдомонади, цитробактер, ацинетобактер тощо. До них належать карбапенеми, макроліди III покоління, цефалоспориноли III і IV поколінь, фторхінолони.

Антибіотики широкого спектра дії частіше використовують у разі поєднаної інфекції.

Наступне правило, якого слід дотримуватися, – доза антибіотика, що вводиться (разова та добова), має створювати постійну середню терапевтичну концентрацію антибіотика в крові, тканинах і рідинях організму протягом усього курсу лікування. Середня терапевтична концентрація залежить від виду збудника, його локалізації та тяжкості захворювання. Забезпечити середню терапевтичну концентрацію антибіотика в організмі можна, знаючи його фармакокінетичну характеристику. Вибір оптимального шляху введення залежить від біодоступності антибіотиків.

Усі антибіотики розподіляють на 3 групи:

1 група – антибіотики з біодоступністю >60%. До них належать левоміцетин, тетрацикліни, пероральні форми цефалоспоринів, амінопеніциліни, рифампіцин, фузидин. Висока біодоступність забезпечує близькість доз ентерального та парентерального введення антибіотика, мінімізує небезпеку появи небажаних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, має позитивний економічний ефект.

2 група – антибіотики з біодоступністю >30%. До них належать феноксиметилпеніцилін, ізоксазолілпеніциліни, амідінопеніциліни, макроліди, лінкозаміди, тетрациклін. Ці препарати не створюють високих концентрацій у тканинах і рідинях макроорганізму, тому їх краще застосовувати в разі дуже високої чутливості до них інфекційного агента, за нетяжкої форми захворювання, за локалізації вогнища в легкодоступному місці, які погано захищені гістогематичними бар'єрами. В іншому разі ці антибіотики необхідно комбінувати з іншими протиінфекційними препаратами.

3 група – антибіотики з біодоступністю <30%. До них належать аміноглікозиди, поліміксини, полієни, уреїдопеніциліни, карбоксипеніциліни, монобактами, цефалоспориноли.

Слід звернути увагу, що біодоступність антибіотиків у деяких випадках може істотно змінюватися. Вона залежить від таких параметрів:

- ✓ дотримання режиму прийому антибіотиків щодо прийому їжі, оскільки багато препаратів руйнуються соляною кислотою;

- ✓ характеру їжі та одночасного застосування препаратів. Деякі антибіотики утворюють комплекси з компонентами їжі, антацидами, адсорбентами, що знижує їхню усмоктуваність;

- ✓ від характеру патології шлунково-кишкового тракту. Так, усмоктування багатьох препаратів зменшується в разі целиакії, хвороби Крона, шигельозу, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки;

- ✓ лікарської форми та технології приготування лікарського засобу, тобто від його біоеквівалентності. Отже, остаточний вибір шляху введення препарату проводиться з урахуванням тяжкості захворювання та локалізації інфекційного процесу.

Важливою характеристикою є відсоток зв'язування антибіотика з білками плазми крові та його здатність проникати в ті чи інші тканини або органи. Величини цих показників визначають час настання ефекту. Режим дозування багато в чому залежить від швидкості їхньої елімінації та складається із процесів біотрансформації, екскреції. Біотрансформація більшості антибіотиків, що призначаються всередину, здійснюється в шлунково-кишковому тракту; в печінці відбувається перетворення тетрациклінів, макролідів, хлорамфеніколу, в нирках – карбапенемів (іміпенему).

Слід підкреслити, що головним шляхом екскреції антибіотиків є нирки, тому при нирковій недостатності для цих препаратів необхідно коригувати режим дозування. Орієнтиром є показник – кліренс креатиніну.

За кліренсу ендogenous креатиніну <80 мл/хв необхідно зменшити разову дозу чи кратність призначення таких антибіотиків: аміноглікозиди, поліміксини, карбоксипеніциліни, уреїдопеніциліни, цефалоспориноли I покоління, тетрацикліни, ристоміцин, глікопептиди, карбапенеми.

Якщо кліренс ендogenous креатиніну <30 мл/хв, існує небезпека застосування таких антибіотиків, як амінопеніциліни, цефалоспориноли III-IV покоління, амідінопеніциліни, природні пеніциліни та карбапенеми.

Слід зазначити, що швидкість ниркової екскреції антибіотиків може зменшуватися при дегідратації, хронічній серцевій недостатності, артеріальній гіпотонії та затримці сечі.

За потреби санації сечі необхідно знати, що ефективність антибіотиків залежить від рН сечі. Препарати, ефективні в кислому середовищі (рН 5,0-6,5), – тетрацикліни, пеніциліни, рифампіцин, поліміксини; в лужному середовищі (рН 7,5-8,5) – макроліди, лінкозаміди, аміноглікозиди. Саме тому в першому випадку одночасно з антибіотиками слід призначати засоби, що знижують рН сечі, як-от аскорбінова кислота, кальцію хлорид, а також надавати перевагу м'ясній дієті, в другому випадку – підвищувати рН сечі за допомогою мінеральних вод, а в раціоні збільшити кількість

рослинних продуктів. Є антибіотики, які не потребують корекції дози за ниркової недостатності будь-якого ступеня, але їх небезпечно призначати за захворювань печінки. До них належать макроліди, хлорамфенікол, лінкозаміди, тетрацикліни, фузидин, рифампіцин, цефалоспориноли III покоління.

В разі печінкової недостатності слід орієнтуватися на концентрацію препарату в крові та клінічну картину.

Також слід пам'ятати таке: щоб забезпечити середню терапевтичну концентрацію антибіотика, необхідно враховувати їхні взаємодії (як між собою, так і з іншими препаратами). Саме тому важливо зазначити, що комбінування антибіотиків між собою та з іншими препаратами проводять з метою посилення антибактеріального ефекту за рахунок збереження середньої терапевтичної концентрації. Взаємодію можна спостерігати на рівні фармакодинаміки, зокрема при комбінатії антибіотиків з іншими синтетичними протиінфекційними препаратами. Крім того, на рівні фармакокінетики: наприклад, антациди зменшують усмоктування тетрациклінів та інших антибіотиків, нестероїдні протизапальні препарати витісняють антибіотики за зв'язку з білками плазми крові, сечогінні препарати впливають на швидкість екскреції деяких антибіотиків тощо. Третій рівень – фізико-хімічний, зокрема несумісність в одному шприці пеніцилінів і вітамінів групи В, аскорбінової кислоти, будь-якого антибіотика, гепарину тощо. Отже, знання фармакокінетики антибіотиків та їхніх особливостей взаємодії з іншими препаратами надає змогу утримати концентрацію антибіотика в терапевтичному діапазоні протягом усього курсу лікування. Особливо це важливо знати для антибіотиків із малою широтою терапевтичної дії або вузьким терапевтичним діапазоном. До таких антибіотиків належать аміноглікозиди, хлорамфенікол і ванкомицин.

Для оцінки ефективності антибактеріальної терапії використовують такі критерії:

- ✓ динаміка симптомів захворювання (лихоманка, інтоксикація, вираженість ознак органного ураження за даними фізикального обстеження);

- ✓ динаміка лабораторно-інструментальних показників активності запального процесу (клінічний аналіз крові, протеїнограма, С-реактивний білок, клінічний аналіз сечі, дані рентгенологічного дослідження);

- ✓ динаміка бактеріологічних та імунологічних показників.

Необхідно звернути увагу на одну з найважливіших проблем сучасної антибіотикотерапії – виникнення вторинної резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Саме тому слід керуватися таким правилом: антибіотикотерапія має своєчасно розпочинатися; тривалість курсу – до закріплення стійкого терапевтичного ефекту. Вторинна резистентність може розвиватися внаслідок помилкового призначення антибіотика, при неправильному його дозуванні, недотриманні кратності введення, недотриманні курсу антибіотикотерапії, в разі лікарських взаємодій тощо. Виокремлюють декілька механізмів виникнення вторинної резистентності мікроорганізмів:

- ✓ синтез ферментів, що руйнують антибіотики;

- ✓ зміна структури клітинної мембрани, що робить її непроникною для антибіотиків;

- ✓ порушення контакту клітинних «мішеней» з антибіотиком: наприклад, мікробні мембрани втрачають здатність сорбувати препарат на своїй поверхні, що робить їх недоступними для антибіотикотерапії.

Вторинна резистентність мікроорганізмів може перебігати декількома шляхами, головним з яких є хромосомний тип, що забезпечується за рахунок елімінації чутливих до антибіотиків мікробів і селекції нечутливих мутантів. Другий тип – плазмідний; здійснюється за рахунок передачі від клітини до клітини R-фактора, який має додаткові властивості, необхідні мікробу для виживання за наявності антибіотиків. Вторинна резистентність мікроорганізмів може розвиватися швидко; стрептоміциновий вид резистентності розвивається повільно; також існує пеніциліновий тип резистентності. До стрептоміцинового (швидкого) типу належать такі антибіотики: аміноглікозиди, рифампіцини, макроліди, фузидин. До пеніцилінового (уповільненого) типу належать пеніциліни, цефалоспориноли, тетрацикліни, левоміцетин, ристоміцин, лінкозаміди,

хлорамфенікол, карбапенеми, монобактами, глікопептиди, фосфоміцин. Окрім зазначених причин вторинної резистентності існує ще одна – застосування антибіотиків із профілактичною метою.

Показання для проведення профілактичної антибіотикотерапії:

- ✓ істинне запобігання інфекції або суперінфекції за їхнього високого ризику розвитку (в хворих з імунодефіцитними станами, муковісцидозом; у дітей раннього віку; для профілактики повторних атак ревматизму, рецидивів інфекцій сечових шляхів);

- ✓ придушення вже наявної інфекції до появи захворювання (туберкульоз, малярія, укуси тварин);

- ✓ запобігання опортуністичним інфекціям, спричиненим наявними ендogenousними мікроорганізмами, що потрапляють до місць, сприятливих для їхнього розмноження, наприклад бактеріальний ендокардит після стоматологічних процедур або перитоніт після операції на кишечнику.

Також слід керуватися таким принципом: прогнозування та корекція небажаних ефектів, пов'язаних з антибіотикотерапією.

При застосуванні антибіотиків можуть з'явитися такі небажані ефекти:

- алергічні реакції – частіше розвиваються в разі застосування пеніцилінів (до 80%) і цефалоспоринів (2-18%);
- пряма токсична дія, що характеризується низкою чітких ознак:

- а) вибірковістю, тобто кожен антибіотик має свої мішені, введення препарату супроводжується індивідуальними клінічними проявами;

- б) найбільшою імовірністю uszkodження вже патологічно зміненого органа чи тканин;

- в) дозо- та часозалежністю;

- за прийому всередину всі антибіотики можуть спричинити ураження шлунково-кишкового тракту – гастротоксичну дію (гастрит, ентероколіт, ерозії, виразки); при прийомі тетрациклінів можуть виникати стоматит, коліт, у разі лікування лінкозамідами – псевдомембранозний коліт;

- нейротоксичність (поліневрити, нерво-м'язовий блок) при застосуванні аміноглікозидів, поліміксинів, лінкозамідів, ристоміцину, амфотерицину В; розвиток галюцинацій, судом – за прийому пеніцилінів, стрептоміцину, поліміксинів, амфотерицину В;

- нефротоксичність (гломерулонефрити, ниркова недостатність) – аміноглікозиди, глікопептиди, поліміксини, деякі цефалоспориноли I покоління;

- гепатотоксичність (токсичний гепатит) – амфотерицин В; може виникати холестази при застосуванні макролідів або лінкозамідів, жовтуха – в разі використання хлорамфеніколу, тетрациклінів; жирова інфільтрація печінки може виникнути при застосуванні тетрациклінів, гризеофульвіну;

- гематотоксична дія (пригнічення лейкопоезу, тромбоцитопоезу, еритропоезу, тотальна аплазія, гемолітичні реакції, гемокоагуляційні розлади); частіше спостерігається в разі застосування хлорамфеніколу, тетрацикліну, ристоміцину, карбоксипеніцилінів та уреїдопеніцилінів;

- ураження кісткової тканини (уповільнення росту, ураження зубів) можуть спричиняти тетрацикліни.

На інші тканини та органи антибіотики впливають значно рідше.

З огляду на небезпеку прямої токсичної дії антибіотиків на тканини й органи всі препарати можна розподілити на 3 групи:

1 антибіотики широкого дозування: пеніциліни, крім карбоксипеніцилінів і уреїдопеніцилінів. При призначенні антибіотиків цієї групи за наявності клінічних показань середня терапевтична концентрація може бути збільшена від 5 до 10 разів;

2 антибіотики обмеженого дозування: цефалоспориноли, макроліди, карбапенеми, монобактами, фосфоміцин. Концентрація антибіотиків цієї групи може бути збільшена лише в 3-4 рази;

3 антибіотики суворого дозування: аміноглікозиди, поліміксини, хлорамфенікол, тетрацикліни, ристоміцин, полієнові антибіотики, лінкозаміди, гризеофульвін. За наявності показань середня терапевтична концентрація може бути збільшена лише в 1,5 раза.

Отже, застосування антибактеріальних препаратів є одним із найчастіше рекомендованих методів лікування значної кількості інфекційних захворювань. Водночас досить багато випадків необгрунтованої антибактеріальної терапії, помилок у використанні антибіотиків, нераціональної комбінатії, небажаних лікарських реакцій. І саме тому в сучасній медицині залишається актуальною проблема раціональної антибіотикотерапії – адекватне застосування антибактеріальних препаратів, дотримання суворих показань до їхнього застосування, певних схем і принципів використання антибактеріальної терапії у клінічній практиці. Але клініцистам слід пам'ятати, що раціональне застосування протимікробних засобів – запорука не лише терапевтичного ефекту тут і зараз, а й збереження потенціалу антибактеріальних препаратів для майбутнього в умовах невпинного зростання антибіотикорезистентності.

Флубрікс®

Проявляє потужну
ПРОТИЗАПАЛЬНУ та
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНУ дію^{1,2}

Дії:

- Протизапальна^{1,2}
- Знеболювальна^{1,2}
- Потрапляє прицільно у тканини горла³



Діє до 6 годин⁴



¹ - інструкція до медичного застосування «Флубрікс льодяники» ² - інструкція до медичного застосування «Флубрікс спрей» ³ - Gibb I.A., Veltri J., 2000; Boots Healthcare New Zealand, 2002, » 3- Limb M. et al. Int J «Scintigraphy can be used to compare delivery of sore throat formulation» Clin Pract 2009;63:606-12 ⁴ - Ефективний місцевий засіб при запаленні та болю в горлі. Д.Т. Орішак «Сімейна медицина» №1 2023 Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП №UA/17885/01/01 №91 від «20» січня 2020р. (Наказ МОЗ України від «20» січня 2020р. №91), РП №UA/18976/01/01 від «04» жовтня 2021р. (Наказ МОЗ України від «01» жовтня 2021р. №2128). Виробник: 1. П'єр Фабр Медикамент Продакшн – Еньян. 2. Лозіс Фармасьютикалз С.Л. для АТ "Фармак", 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/. e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/03/2023/ФБС/ДМ/001

Зв'язок між фармакокінетикою та клінічною ефективністю різних топічних форм флурбіпрофену при лікуванні болю в горлі

Основною метою топічних продуктів, у т. ч. нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), є прицільна місцева доставка активної речовини та реалізація її ефектів лише в ураженій ділянці без розвитку небажаних системних явищ. Саме для цього було створено низку лікарських форм, здатних накопичуватися в уражених місцевих тканинах, що дозволяє досягти максимального локального ефекту НПЗП у вогнищі запалення, водночас застосовуючи менші дози й уникаючи побічних ефектів.

Ефективність топічних НПЗП обумовлена досягненням вищої, ніж за умов застосування пероральних препаратів, концентрації у тканинах-мішенях. Так, для топічного флурбіпрофену доведено краще проникнення до тканин, ніж для перорального: нанесення цього препарату у формі мазі за 16 год і 2 год до хірургічного втручання на колінному суглобі забезпечувало достовірно вищу концентрацію активної речовини в жировій тканині, сухожилках, м'язах та періостальних тканинах, ніж двократне вживання 40 мг флурбіпрофену у формі таблеток.

Біль у горлі (навіть короткотривалий) значно погіршує якість життя, що обумовлює потребу в топічних знеболювальних засобах, які швидко починають діяти і мають ефективність, зрівняну з пероральними НПЗП. Єдиним низькодозовим НПЗП для оромукозальної доставки, схвалений для лікування болю в горлі у Єврозоні та інших регіонах світу, є флурбіпрофен.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що флурбіпрофен у формі льодяників і спрею для усунення болю проникає до всіх шарів слизової оболонки глотки, включаючи власну пластинку, в якій пролягають кровоносні судини та нервові волокна, що передають більші сигнали при фарингіті (Turner R. et al., 2020). Це свідчить про те, що флурбіпрофену притаманний суто топічний механізм дії, пов'язаний з локальною концентрацією, а не з умістом препарату в крові.

В цьому узагальнюючому аналізі автори зіставили фармакокінетичні параметри (площу під ФК-кривою – АUC) різних топічних лікарських форм флурбіпрофену (льодяників, спрею, гранул) з показником їхньої ефективності (часом до клінічно значущого зменшення болю). До аналізу були включені 3 рандомізовані дослідження, проведені за участю здорових добровольців.

Фармакокінетичні дані свідчать, що топічний флурбіпрофен у формі спрею і льодяників має схожі показники абсорбції, натомість форма гранул характеризується дещо повільнішим всмоктуванням порівняно з льодяниками. Клінічно значуще зменшення болювих відчуттів спостерігається через \approx 20 хв після застосування флурбіпрофену у формі спрею, через 26 хв після використання льодяників і через 30 хв після застосування гранул. Це пояснюється тим, що перед усмоктуванням гранули мають розчинитися в слині, крім того, частина активної речовини швидко ковтається зі слиною. Натомість льодяники містять у своїй масі вже розчинений флурбіпрофен, який лише вивільняється з льодяника під дією слини та швидко всмоктується. Що стосується спрею, то ця лікарська форма не потребує розчинення чи вивільнення діючої речовини, а також забезпечує прицільну її доставку до глотки, а це обумовлює найшвидше місцеве всмоктування. Це дуже важливо, оскільки фармакокінетичні дослідження підтвердили, що швидкість усмоктування флурбіпрофену в перші 15-30 хв чітко пов'язана з початком дії та часом до досягнення клінічно значущого знеболювального ефекту.

Ступінь усмоктування, який відображає площа під кривою «концентрація – час», був однаковим для гранул і льодяників. Максимальна концентрація (як показник швидкості всмоктування) була на 13% вищою для льодяників: 1620 проти 1413 нг/мл. Загалом ці форми були біоеквівалентними, але спостерігалася статистично достовірна відмінність за показником часу до досягнення пікової концентрації у плазмі крові: для льодяників цей показник становив 0,50-1,00 год, а для гранул – 0,25-2,00 год, тобто відповідно до арифметичних середніх значень льодяники починають діяти на 25 хв швидше (рис. 1).

Порівняння площі під кривою для різних лікарських форм виявило, що найкращим цей показник є для льодяників і спрею, а це відповідає результатам клінічних досліджень: ці форми через 1 год після застосування демонструють однакову ефективність. Цікаво, що загальна ефективність різних форм флурбіпрофену асоціювалася з ранніми показниками площі під кривою (за 15 і 30 хв), хоча на ці показники припадало не більше 1-5% сумарної площі. Це означає, що швидкий початок полегшення болю є відповіддю на локальне всмоктування препарату та локальну реалізацію його ефектів, а не на системну дію.

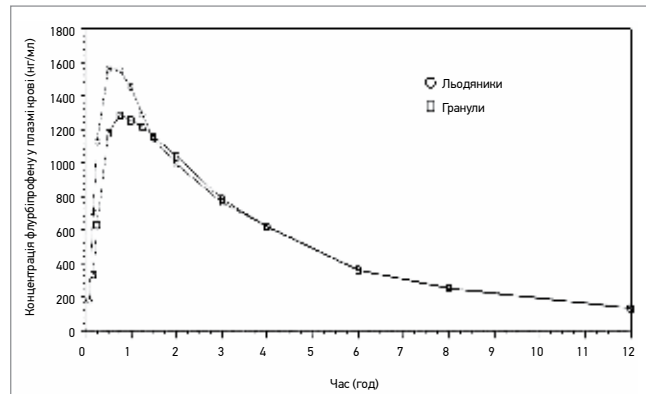


Рис. 1. Концентрації флурбіпрофену в плазмі після доставки однієї дози (8,75 мг) у формі гранул і льодяників

Висновки

1. За рахунок дії у вогнищі запалення топічна доставка НПЗП дозволяє досягти швидкого потужного ефекту без системних побічних ефектів. Швидкий початок дії дуже важливий, оскільки забезпечує краще загальне знеболення і меншу потребу в додаткових анальгетичних засобах.
2. Флурбіпрофен – єдиний низькодозовий НПЗП для оромукозальної доставки, схвалений для лікування болю в горлі в Єврозоні та інших регіонах світу.
3. Ранній початок знеболювального ефекту топічного флурбіпрофену досягається за рахунок негайної локальної абсорбції у місці нанесення.
4. Оптимальними формами топічного флурбіпрофену для усунення болю в горлі є спреї та льодяники.

Perlik V., Kulasekaran A., Coutinho G., Votava M., Cardot J.M. Relationship between Pharmacokinetic Profile and Clinical Efficacy Data of Three Different Forms of Locally Applied Flurbiprofen in the Mouth/Throat. *Pharmaceutics*. 2023 Jul 1; 15 (7): 1863.

Від редакції

Фарингіт – одна з найчастіших причин звернення до лікаря первинної ланки (Finley C.R. et al., 2018). Хоча цей патологічний стан не загрожує життю, його симптоми (насамперед біль у горлі), чинять значний несприятливий вплив на щоденне життя людини. Симптоми фарингіту нерідко змушують пацієнта вимагати призначення антибіотиків, що не відповідає принципам раціональної фармакотерапії, оскільки абсолютна більшість фарингітів мають вірусну природу та самообмежувальний характер (Worrall G., 2011). Запобігти зайвим призначенням антибактеріальних засобів можна за допомогою швидкого полегшення больового синдрому (Shepherd A., 2014).

Відповідно до сучасних рекомендацій, перша лінія лікування фарингіту передбачає симптоматичну терапію, натомість антибіотики слід залишити для незначної кількості пацієнтів із тяжкою стрептококною інфекцією або факторами ризику тяжких ускладнень (наприклад, ревматичної лихоманки) (Pelucchi C. et al., 2012; NICE, 2018). У більшості випадків фарингіту для лікування достатньо безрецептурних засобів, здатних усунувати запалення та його провідні симптоми – біль і набряк. Із цією метою застосовуються НПЗП, які слід призначати в найменшій ефективній дозі та протягом найкоротшого періоду часу, достатнього для контролю симптомів (Matthews M.L., 2013). Топічні форми НПЗП (льодяники та спреї) надають можливість прицільної доставки діючої речовини до горла і всмоктування її саме там, де потрібно ліквідувати запальні процеси. Тактика топічного лікування дозволяє призначати менші дози, ніж системна фармакотерапія, що зменшує потенціал побічних явищ (Imbert R. et al., 2014).

Флурбіпрофен – низькодозовий НПЗП, створений для локальної доставки (рис. 2). Стандартна доза флурбіпрофену становить 8,75 мг. Симптоматична ефективність флурбіпрофену була доведена при фарингітах

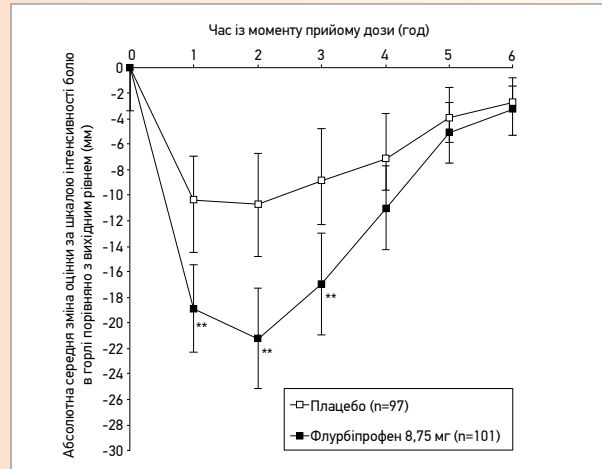


Рис. 3. Часовий профіль полегшення болю в горлі на тлі вживання льодяників флурбіпрофену та плацебо

вірусної, бактерійної та невідомої етіології, а також за післяопераційного болю в горлі – поширеному ускладненні загальної анестезії (de Looze F. et al., 2019).

Загалом топічний флурбіпрофен застосовується в лікуванні болю в горлі понад чверть століття. У дослідженні B. Schahtel і співавт. (2014) застосування одного льодяника флурбіпрофену (8,75 мг) забезпечувало полегшення болю на 3 год та зменшення набряку горла й утрудненого ковтання на 4 год. Після застосування декількох льодяників протягом 24 год пацієнти групи флурбіпрофену відзначали на 59% потужніше зменшення болю в горлі, на 45% – менше утруднення ковтання і на 44% – менший набряк, ніж особи групи плацебо. Тяжких побічних ефектів не спостерігалось. Зафіксований у дослідженні профіль зменшення болювих відчуттів за шкалою інтенсивності болю в горлі (Sore Throat Pain Intensity Scale, STPIS) демонструє швидке настання ефекту та його високу тривалість (у межах 6 год) (рис. 3).

Дуже цікавим є інше дослідження того самого колективу авторів (2018), яке передбачало оцінку болю в горлі за допомогою методу подвійного сліплого секвандома. Суть цього методу полягає у тому, що пацієнт перший раз натискає на кнопку секундоміра під час першого відчуття полегшення болю, а другий раз – при усвідомленні того, що полегшення болю є достатньо значущим для нього. Авторами з'ясувалося, що медіана часу до першого відчуття полегшення болю при застосуванні льодяників флурбіпрофену становила 11 хв, а при вживанні плацебо – 19 хв. Загалом значуще полегшення болю на тлі флурбіпрофену відзначили 78% пацієнтів, а на тлі плацебо – лише 48%.

Вагомою перевагою спрею флурбіпрофену є швидкість настання ефекту. Так, у дослідженні F. de Looze та співавт. (2016) спреї флурбіпрофену дуже швидко забезпечували кращий ефект, ніж плацебо: вже через 5 хв пацієнти відзначали зменшення болю в горлі та полегшення ковтання, а через 30 хв – зникнення відчуття набряку горла. Отриманий ефект зберігався протягом 6 год, а профіль побічних ефектів флурбіпрофену відповідав показникам плацебо.



Рис. 2. Місцева дія топічного флурбіпрофену при болю в горлі

Препарат Флурбікс (АТ «Фармак», Україна) представлений у двох лікарських формах, які забезпечують швидке всмоктування, отже, й швидке настання знеболювального ефекту, – в спреї та льодяниках. В одному льодянику Флурбікс (як і в разовій дозі спрею, 3 розпилення) міститься стандартна доза флурбіпрофену – 8,75 мг. Спреї Флурбікс застосовується в дорослих віком >18 років, льодяники – в дорослих та дітей віком >12 років.

У разі застосування спрею Флурбікс діюча речовина потрапляє безпосередньо

до горла та легко всмоктується. Флурбіпрофен виявляється в крові вже через 2-5 хв після розпилення, а максимальної концентрації досягає через 30 хв. Після застосування спрею концентрація флурбіпрофену в плазмі крові залишається досить низькою – 1,6 мкг/мл, що приблизно учетверо менше, ніж при вживанні таблеток 50 мг. Спреї Флурбікс дозволяє швидше досягти пікової концентрації флурбіпрофену, ніж таблетований препарат у еквівалентній дозі.

При розсмоктуванні льодяників Флурбікс максимальна концентрація

флурбіпрофену в плазмі крові спостерігається через 30-40 хв, що також швидше, ніж при пероральному застосуванні еквівалентної дози. Зменшення болю та набряку в ділянці горла спостерігається вже через 30 хв після розсмоктування льодяника та триває 2-3 год.

Обидві форми препарату Флурбікс дозволяють знизити суб'єктивну тяжкість фарингіту за рахунок усунення больового синдрому, набряку та локального запалення, що робить Флурбікс оптимальним засобом для лікування болю в горлі.

Ефективність та безпека застосування комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолон у дітей із середнім отитом, яким виконано тимпаностомію

Ключові моменти

- У 2 рандомізованих клінічних дослідженнях з ідентичним дизайном діти (n=662) із гострим середнім отитом (ГСО), яким було встановлено тимпаностомічні трубки (ТТ), протягом 7 днів отримували лікування комбінацією ципрофлоксацин + флуоцинолон або окремими компонентами цієї комбінації.
- На тлі лікування комбінацією ципрофлоксацин + флуоцинолон отореї припинялися на 2,7 дня раніше, ніж при застосуванні ципрофлоксацину, водночас кількість побічних явищ, пов'язаних із терапією, була незначною.
- Відтак, у разі лікуванні ГСО в дітей, яким виконано тимпаностомію, ципрофлоксацин + флуоцинолон є більш ефективним підходом порівняно із застосуванням окремих компонентів комбінації і характеризується хорошою переносимістю.
- Враховуючи проведені дослідження та інструкцію для медичного застосування комбінації ципрофлоксацину та флуоцинолону, не виявлено обмежень для лікування пацієнтів із перфорацією барабанної перетинки.

Гострий середній отит – це запалення середнього вуха, яке зазвичай виникає внаслідок інфекції верхніх дихальних шляхів. Якщо запалення супроводжується виділенням рідини, має місце середній отит із випотом. Найпоширенішим хірургічним втручанням при лікуванні рецидивуючих ГСО і середнього отиту з випотом є тимпаностомія, яка забезпечує зниження частоти вусних інфекцій, дозволяє дренувати випіт і вводити антибіотики в середнє вухо в разі виникнення інфекції [1-4]. У США цю процедуру щороку виконують майже 700 тис. дітей [5]. Встановлення ТТ значно покращує слух, зменшує кількість випоту й пов'язане з поліпшенням якості життя дітей з отитом [6-8]. Найчастішим ускладненням після тимпаностомії є оторея, яка може виникнути відразу після операції або в період, поки ТТ залишаються у вусі. Рання післяопераційна оторея реєструється приблизно в 10-20% дітей, натомість показники відстроченої отореї, за опублікованими даними, варіюють від 4% до 83% [9-16]. ГСО за тимпаностомією (ГСОТ) клінічно та мікробіологічно відрізняється від ГСО тим, що часто проявляється раптовим початком гнійної отореї [17]. Зазвичай у дітей із ГСОТ при бактеріологічному дослідженні виявляють *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*, а також *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* [17, 18].

Методи лікування ГСОТ включають системні та місцеві антибіотики з кортикостероїдами або без них [17]. Вибір належного препарату має ґрунтуватися на врахуванні переваг і ризиків, включно з розвитком антибіотикорезистентності й пов'язаної з лікуванням ототоксичності. У клінічних дослідженнях було доведено переваги місцевого лікування фторхінолонами, що застосовуються окремо або в комбінації з кортикостероїдами, порівняно з пероральним прийомом амоксициліну/клавуланату [1, 19]. Інші дослідження показали, що місцеве застосування комбінації ципрофлоксацин + дексаметазон є кращим лікуванням ГСОТ порівняно з монотерапією ципрофлоксацином або офлоксацином [18, 20]. Ципрофлоксацин у комбінації з флуоцинолону ацетонідом використовують місцево для лікування зовнішнього дифузного отиту як безпечна та дієва терапевтична опція з вищими рівнями клінічної ефективності та чутливості збудників порівняно з відповідними показниками для монотерапії ципрофлоксацином [21].

Флуоцинолон – синтетичний фторований кортикостероїд, який переважає за місцевою кортикостероїдною дією дексаметазону та гідрокортизону і не має системних ефектів. Флуоцинолон був схвалений FDA ще в 1961 році.

У 2 клінічних дослідженнях (CIFLOTIII/10IA02 та CIFLOTIII/10IA04) у дітей із ГСОТ оцінювали ефективність і безпеку місцевого застосування вушного розчину ципрофлоксацин 0,3% + флуоцинолону ацетонід 0,025% порівняно з використанням тільки ципрофлоксацину 0,3% або тільки флуоцинолону ацетоніду 0,025%.

Методи

Було проведено 2 однакові за дизайном багатоцентрові рандомізовані подвійні сліпі клінічні дослідження за участю дітей віком від 6 міс до 12 років (середній вік – 2,5 року) із ГСОТ (n=331 у кожному з випробувань; загалом n=662). Для кожного пацієнта було отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні від одного з батьків або опікуна. За потреби діти старшого віку також надавали інформовану згоду.

Критеріями включення були ГСОТ принаймні одного вуха з помірною або тяжкою гнійною отореєю на момент рандомізації; тривалість отореї ≤ 3 тиж. Критерії виключення: встановлення ТТ ≤ 3 днів до початку дослідження; зовнішній отит; підозра на вірусну, грибову або мікобактеріальну інфекцію вуха; черепно-лицеві аномалії; отологічне хірургічне втручання (крім тимпаностомії) протягом попереднього року; мастоїдит; наявна або підозрювана гіперчутливість до хінолонів та/або кортикостероїдів; застосування місцевих протигрибкових чи кортикостероїдних препаратів протягом попередніх 7 днів; супутнє застосування протизапальних засобів.

Учасників випадковим чином розподілили в співвідношенні 1:1:1 на 3 групи: місцевого лікування комбінацією ципрофлоксацин +

флуоцинолону ацетонід (n=223), монотерапії ципрофлоксацином (n=221) або флуоцинолону ацетонідом (n=218). Групи лікування не відрізнялися між собою за демографічними та вихідними клінічними характеристиками.

Дослідження тривало 3 тиж і включало 4 заплановані візити: в перший день (візит 1; вихідний рівень), у період з 3-го по 5-й день (візит 2; у процесі лікування), з 8-го по 10-й день (візит 3; кінець лікування) і з 18-го по 22-й день (візит 4; оцінка результатів лікування).

Перед початком лікування та на візиті 4 проводили аудіометрію всім учасникам, які здатні були пройти цю процедуру. На візиті 1 у пацієнтів брали екссудат середнього вуха. Патогенами вважалися *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* і *P. aeruginosa*. Під час кожного з відвідувань збирали детальний отологічний анамнез та виконували фізикальне обстеження, реєстрували прийом супутньої терапії і побічні явища (ПЯ). Клінічну відповідь оцінювали на візитах 2-4. За наявності екссудату середнього вуха на візитах 3 і 4 зразок відправляли на мікробіологічне дослідження.

Основним показником ефективності лікування був ТСО, який визначали як перший день припинення отореї з подальшою її відсутністю до завершення дослідження. Вторинною перемінною слугувало стійке мікробіологічне одужання. Безпеку порівнюваних схем лікування оцінювали за частотою ПЯ.

Клінічний успіх визначався як повне зникнення клінічних ознак (оторея, набряк барабанної перетинки, оталгія та висип), наявних на вихідному рівні, та відсутність будь-яких нових порушень (грануляційна тканина не гірша, ніж на початковому рівні),

натомість погіршення, відсутність змін або незначне покращення розцінювалися як клінічна невдача.

Результати та обговорення

Аналіз показників ТСО виявив статистично значущі відмінності в ефективності лікування між групами. У пацієнтів, які отримували комбінацію ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід, припинення отореї реєструвалося в середньому через 4,23 дня від початку лікування (95% довірчий інтервал (ДІ) 3,65-4,95) порівняно з 6,95 дня (95% ДІ 5,66-8,20) у дітей з групи монотерапії ципрофлоксацином (p<0,001). Хоча медіана ТСО для групи застосування лише флуоцинолону ацетоніду не була обчислена, оскільки кількість учасників, які вибули з дослідження, перевищувала кількість пацієнтів із припиненням отореї, порівняння результатів з лікуванням комбінацією ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід виявило статистично значущу різницю на користь комбінації (p<0,001) (рис.).

Показано також статистично значущі відмінності між групами у відповіді на лікування. На візиті 3 частота одужання була значно вищою при застосуванні комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід (n=176; 79,6%), ніж за використання лише ципрофлоксацину (n=136; 62,4%) (різниця 17,2%; 95% ДІ 8,8%-25,7%) або лише флуоцинолону (n=94; 44,3%) (різниця 35,3%; 95% ДІ 26,2%-44,4%). На момент 4-го візиту клінічне одужання було досягнуто в 179 (80,6%) пацієнтів групи ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід проти 147 (67,4%) учасників групи ципрофлоксацину (різниця 13,2%; 95% ДІ 5,0%-21,4%; p=0,002) і 101 (47,6%) дитини групи флуоцинолону (різниця 33,0%; 95% ДІ 24,0%-42,0%; p<0,001).

Що стосується вторинної перемінної, то достовірно більша кількість пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин у комбінації з флуоцинолону ацетонідом, досягла стійкого мікробіологічного одужання: 94 дитини (79,7%) проти 84 (67,7%) у групі ципрофлоксацину (різниця 12,0%; 95% ДІ 0,8-23,0) та 41 (37,6%) у групі флуоцинолону (різниця 42,1%; 95% ДІ 29,3-54,8).

Результати показують, що в дітей віком від 6 міс до 12 років із ГСОТ місцеве лікування комбінацією ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід було достовірно ефективнішим за монотерапією ципрофлоксацином. Різниця в показниках ТСО у 2,7 дня на користь комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід є клінічно значущою, оскільки відображає поліпшення клінічної відповіді на 64% та важливу перевагу над монотерапією ципрофлоксацином. Порівняння комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолон з ізольованим застосуванням останнього також виявило значну різницю на користь комбінації. Значне зниження отореї при застосуванні комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід було зафіксовано вже на візиті 2.

Клінічне вилікування було досягнуто в більшій кількості дітей у групі комбінованої терапії, ніж в інших досліджуваних групах. Результати, отримані наприкінці лікування, виявили статистично значущі відмінності між комбінацією ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід порівняно з обома варіантами

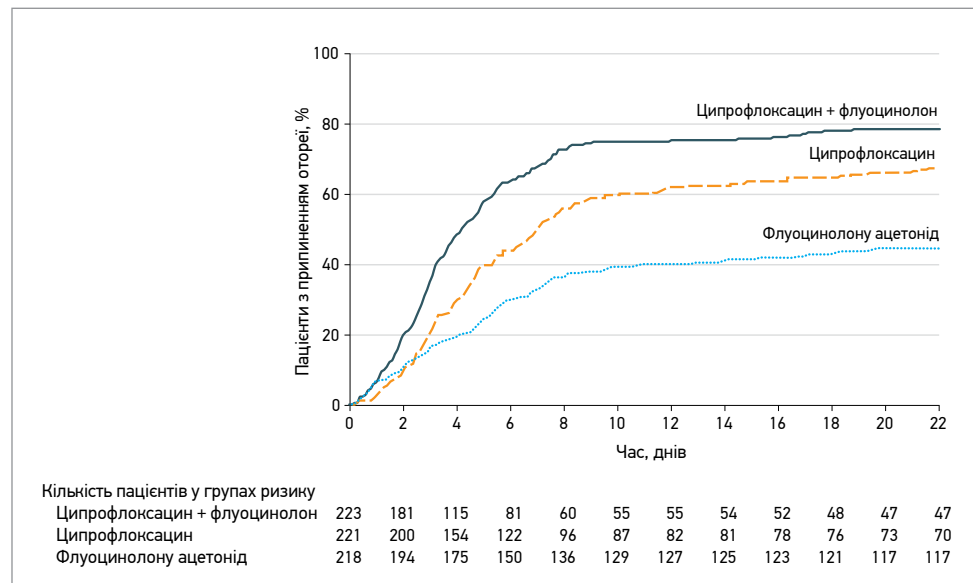


Рис. Криві Каплана-Майєра для часу до припинення отореї в групах пацієнтів, які отримували лікування

монотерапії ($p < 0,001$ у всіх випадках). Обидва дослідження продемонстрували значну користь комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід протягом усього періоду спостереження. Цей результат свідчить про те, що в разі лікування ГСОТ додавання флуоцинолону ацетоніду до ципрофлоксацину може забезпечити більш виражений ефект, ніж додавання дексаметазону.

Раніше опубліковане дослідження [18] також підтвердило загальну перевагу клінічної швидкості лікування при порівнянні місцевого застосування комбінації ципрофлоксацину та дексаметазону лише з ципрофлоксацином у дітей із ГСОТ. Це дослідження виявило різницю в 1 день у зменшенні отореї при використанні комбінації антибіотиків і стероїдних препаратів. У ньому не встановлено суттєвої клінічної різниці між 2 групами лікування під час візиту для оцінки результатів лікування. Наші дослідження виявили значну та послідовну користь комбінації ципрофлоксацин + флуоцинолон протягом усього періоду дослідження – від першого візиту до візиту для оцінки результатів лікування. Цей результат свідчить про те, що додавання флуоцинолону до ципрофлоксацину може запропонувати більш ефективне лікування ГСОТ, ніж додавання дексаметазону.

Порівняння показників мікробіологічної відповіді показало перевагу комбінації ципрофлоксацину з флуоцинолону ацетонідом над монотерапією її окремими компонентами. Кількість дітей зі сприятливою мікробіологічною відповіддю наприкінці лікування була вищою в групі комбінованої терапії (103 (83,1%) проти 91 (68,9%) в групі ципрофлоксацину ($p = 0,002$) та 48 (40,3%) в групі флуоцинолону; $p < 0,001$). На візиті 4 для монотерапії ципрофлоксацином та комбінованого лікування ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід мікробіологічна відповідь була зіставною (у 88 (87,1%) та 96 (85,7%) дітей відповідно; $p = 0,86$), натомість для лише флуоцинолону цей показник був суттєво нижчим (47 (72,3%); $p = 0,005$).

Варто відзначити, що всі 3 оцінювані підходи мали хороший профіль безпеки: ПЯ легкого до середнього ступеня тяжкості, пов'язані з досліджуваним лікуванням, були зареєстровані лише в 7 (3,1%) пацієнтів групи ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід, у 8 (3,6%) дітей, які отримували лише ципрофлоксацин, і в 10 (4,7%) учасників, котрі приймали лише флуоцинолон. Більшість ПЯ були легкими або помірними, летальних випадків і тяжких небажаних реакцій не зареєстровано. Ці результати узгоджуються з даними літератури щодо низької частоти пов'язаних із лікуванням ПЯ [21, 26], тим самим підтверджуючи хорошу переносимість комбінації.

Висновки

Дані обох досліджень вказують на те, що в лікуванні дітей із ГСОТ місцеве застосування ципрофлоксацину 0,3% в комбінації з флуоцинолону ацетонідом 0,025% протягом 7 днів клінічно та мікробіологічно перевершує монотерапію ципрофлоксацином, є більш безпечним та ефективним порівняно з монотерапією окремими компонентами цієї комбінованої схеми. Аналіз проведених досліджень показав, що додавання флуоцинолону ацетоніду до ципрофлоксацину здатне забезпечити більш виражений ефект, ніж додавання дексаметазону. Швидше припинення отореї може бути важливою перевагою зазначеної комбінації перед іншими топічними методами лікування.

Список літератури доступний в оригінальній публікації.

За матеріалами: Spektor Z., Pumarola F., Ismail K. et al. Efficacy and Safety of Ciprofloxacin Plus Fluocinolone in Otitis Media With Tympanostomy Tubes in Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery. 2017; 143 (4): 341-349. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.3537.

ДОВІДКА «ЗУ»

В педіатричній ЛОР-практиці ГСО є однією з найчастіших причин звернення по медичну допомогу. Оскільки симптоматика захворювання суттєво погіршує якість життя дитини і завдає їй значних страждань, пришвидшення одужання майже на 3 дні є вагомою перевагою комбінованого застосування ципрофлоксацину та флуоцинолону ацетоніду для лікування ГСО в педіатричних пацієнтів. Утім, і для дорослих, які хворіють на отит, швидше усунення симптомів теж є найвищим пріоритетом.

На українському фармацевтичному ринку комбінацію ципрофлоксацин + флуоцинолону ацетонід представлено, зокрема, препаратом Цетраксал Плюс («Лабораторія Сальват, С.А.», Іспанія). Поряд із високою ефективністю Цетраксал Плюс має хороший профіль безпеки, про що свідчить можливість його застосування в найуразливіших категоріях – немовлят віком від 6 місяців й осіб похилого віку, а також відсутність потреби коригувати дозу в пацієнтів із порушеннями функції печінки/нирок. Ще однією перевагою зазначеного препарату є комфортний режим використання – двічі на день, що сприяє підтриманню прихильності до лікування, а відтак, дозволяє отримати найкращий терапевтичний результат.

Підготувала Галина Теркун

37

Цетраксал ПЛЮС

Краплі вушні,
розчин 10 мл



Єдина комбінація ципрофлоксацину
та флуоцинолону*

Надійна **антибактеріальна**
дія та ще **потужніша**
протизапальна активність



Цетраксал плюс отримав
затвердження адміністрації FDA

* Відповідно Державний реєстр лікарських засобів України (driz.com.ua) станом на 14.07.2023



Рекомендований:

- дорослим
- дітям (віком від 6 місяців)

Показання:

- гострий зовнішній отит;
- гострий середній отит у пацієнтів з тимпаностомічними трубками.



EASL 2023: віг новин та модифікації термінології до представлення нових практичних настанов

Найяскравішою науковою подією цього спекотного літа став всесвітній конгрес, який відбувся під патронатом Європейської асоціації вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) і відомий усьому світові як EASL 2023. Цього разу зустріч провідних гепатологів відбулася у величному імператорському Відні, у знаменитому конгрес-центрі Vienna Messe, який вкотре гостинно приймав делегатів EASL 2023.

EASL 2023: українська делегація

Серед 6121 делегата зі 108 країн, які взяли участь у роботі конгресу, особливу увагу та шану було приділено українській делегації. Очолили вітчизняну команду провідних спеціалістів відомі та шановні експерти: голова ГО «Українська гастроентерологічна асоціація» (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник, президент Українського клубу панкреатологів (м. Київ), доктор медичних наук, професор Наталя Борисівна Губергріц, заступник голови Комітету з етики ГО «Українська гастроентерологічна асоціація», доктор медичних наук, професор Олена Вадимівна Колеснікова, президент ГО «Асоціація лікарів-інтерністів Західної України» (м. Київ), доктор медичних наук Ольга Олександрівна Бондаренко. Завдяки спеціальному гранту, виділеному EASL, усі делегати з України мали можливість приєднатися до всіх симпозиумів, пленарних дискусій, панельних зустрічей як офлайн, так і онлайн, не сплачуючи при цьому значних членських внесків та організаційних зборів.



Українська делегація на EASL 2023

Ще один величезний прояв пошани до України, української нації та українських лікарів висловили організатори та всі делегати EASL 2023 під час офіційного відкриття з'їзду гепатологів. Перед описом цієї події варто пояснити, що церемонія офіційного відкриття щорічної конференції EASL суворо регламентована: спочатку із привітальним словом виступають президент і генеральний секретар EASL, згодом настає час першої доповіді, почесне право розпочати яку зазвичай надають науковцю, котрий протягом останнього року зробив значний внесок у розвиток гепатології на світовому рівні. Вважається, що саме початкова доповідь задає тон усьому конгресу, надихає та спонукає лекторів і слухачів до активної, а також плідної праці. Цьогоріч такий привілей отримала **українка Тетяна Дешко, директорка міжнародної програми «Альянс громадського здоров'я України»**. Саме вона отримала почесне право офіційно відкрити роботу EASL 2023. Пані Тетяна успішно впоралася з відповідальним завданням: під час свого виступу, який пролунав англійською мовою, вона розповіла делегатам про сучасні особливості роботи українських лікарів і підкреслила ймовірність зростання поширеності вірусних гепатитів (ВГ) в Україні, зумовлену веденням повномасштабних воєнних дій.

Доповідачка зауважила, що в Україні очікується зростання поширеності ВГ не лише через зростання ризиків інфікування, а й через зменшення турботи щодо стерильності при наданні медичної допомоги в екстремальних умовах. Крім того, на лінії фронту виникли декілька додаткових груп високого ризику інфікування ВГ: перша з них представлена військовими, які часто мають справу з ранами, що кровоточать, другу групу складають мешканці прифронтових регіонів, котрі стають жертвами сексуального насильства. З огляду на високу поширеність ВГ до початку повномасштабної війни, коли майже 5% дорослого населення,



Почесну роль розпочати роботу конгресу на церемонії відкриття EASL 2023 отримала українка Тетяна Дешко

тобто $\approx 1,3$ млн жителів були інфіковані HCV, протягом найближчих років цей показник може значно зрости. Іншою складною проблемою є нестача противірусних засобів: якщо в довоєнний час Україна закуповувала необхідні ліки для лікування ВГ, зараз цих медикаментів істотно бракує; багато медичних установ пошкоджено чи зруйновано під час російських обстрілів. У таких умовах мирному населенню, яке активно переміщується країною, складно отримати кваліфіковану допомогу в повному обсязі. Нині значну допомогу мирному населенню надають медичні бригади «Альянс громадського здоров'я України». Пані Тетяна продемонструвала декілька епізодів зі щоденного життя таких бригад, до складу яких входять лікар, медична сестра, соціальний працівник і водій. Медичні екіпажі активно працюють у прифронтових областях, проводячи скринінг-тести на HCV і поставляючи основні лікарські засоби, засоби гігієни. На завершення свого виступу пані Дешко звернула увагу присутніх на необхідність скринінгу ВГ серед військових, що потребують протезно-ортопедичної допомоги: «Ветерани війни, які повертаються додому без рук і ніг, повинні не тільки отримати сучасні протези, а й мати можливість пройти перевірку на інфікованість щодо ВГ, інших гемотрансмісивних інфекцій».

Перше пленарне засідання

Після церемонії офіційного відкриття конгресу розпочалася перша пленарна сесія, яка відбулася у величезному конференц-холі, оснащеному 6 гігантськими проекційними екранами, що надавали змогу делегатам легко стежити за змістом доповідей з будь-якого місця. На першому пленарному засіданні було представлено результати вагомих рандомізованих клінічних досліджень (РКД), у яких переважно використовувалися інноваційні препарати. Так, у випробуванні MAESTRO-NASH аналізували ефективність та безпечність ресметирому – нового лікарського засобу, здатного знижувати кількість жиру в печінці за рахунок впливу на сигнальний шлях тиреоїдних гормонів, що контролюють метаболізм ліпідів. У цьому 54-місячному РКД III фази, що триває (n=906), досліджується ефективність 80 та 100 мг ресметирому порівняно із плацебо в лікуванні неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і цирозу печінки на підставі аналізу клінічних даних, а також результатів FibroScan, гістологічного дослідження печінки. Встановлено, що застосування 80 та 100 мг ресметирому сприяє нівелюванню гістологічних ознак НАСГ (балонна дилатація, запалення) порівняно із плацебо: 26 та 30% vs 10% відповідно (в усіх випадках $p < 0,0001$), а також зменшенню виразності фіброзу на ≥ 1 ступінь: 24 та 26% vs 14% відповідно (в усіх випадках $p < 0,0001$). Крім того, терапія ресметиромом супроводжується достовірним поліпшенням середнього контрольованого послаблювального параметра за даними Fibroscan ($-39,6$ та $-4,13\%$ vs $14,5\%$ відповідно), зменшенням жорсткості печінки,

нормалізацією печінкових проб. Застосування 80 та 100 мг ресметирому асоційовано з достовірним зниженням серцево-судинного ризику за рахунок зменшення вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності: –12 і –16% відповідно. Отримані дані надають можливість сподіватися на значні успіхи фармакотерапії НАСГ у найближчому майбутньому.

В іншому плацебо-контрольованому багатоцентровому РКД досліджували ефективність та безпеку 24-місячного застосування потужного прямого антикоагулянту ривароксабану (10 мг 1 р/добу) в пацієнтів із цирозом, портальною гіпертензією (ПГ), помірною печінковою дисфункцією (n=90; за шкалою Child – Pugh 7,4±0,8 бала, за шкалою MELD 12,4±2,5 бала). Первинна складова кінцева точка була представлена ризиком розвитку ускладнень ПГ (асцит >II стадії, енцефалопатії >II стадії або ПГ-асоційованою кровотечею) чи летальним випадком / трансплантацією печінки. Первинної кінцевої точки досягли 46,9 та 26,8% пацієнтів, які отримували плацебо та ривароксабан відповідно. Статистична сумарна достовірність досягнення первинної кінцевої точки через 1 та 2 роки в групі плацебо склала 40,1 та 60,9% відповідно, в групі ривароксабану – 21,6 і 33,2% (p=0,069). Ця тенденція набувала статистичної значущості при введенні поправки на значення шкали Чайлд – П'ю (відношення шансів (ВШ) 0,466; 95% ДІ 0,222-0,980; p=0,044). Найзначніший клінічний ефект зафіксовано в підгрупі хворих, які за шкалою Чайлд – П'ю отримали 7 балів (n=66; ВШ 0,292; 95% ДІ 0,098-0,870; p=0,017). Автори РКД відзначили досить неочікуваний результат: виявилось, що основна перевага застосування ривароксабану полягала в профілактиці асциту (p=0,056). У РКД зафіксовано 31 епізод кровотеч, не асоційованих із ПГ, у 24 пацієнтів, 10 з яких були в групі плацебо, 22 – в основній групі (відносний ризик (ВР) 3,34; 95% ДІ 1,36-7,74; p=0,008), але статистична достовірність у розвитку великих кровотеч була відсутня (ВР 4,02; 95% ДІ 0,767-21,167; p>0,05). Отже, вперше отримано докази, що призначення антикоагулянту ривароксабану хворим на цироз печінки покращує виживаність без розвитку ускладнень ПГ і ризику розвитку великих кровотеч.

EASL Studio

Одна з особливостей роботи кожного конгресу EASL – широке висвітлення в медіа, значну частину з якого бере на себе EASL Studio, яка розпочала свої трансляції з першого дня EASL 2023. Прямі трансляції відбувалися безпосередньо з будівлі конгрес-центру Vienna Messe, під час яких провідні експерти представляли ключові тези своїх доповідей, ділилися поглядами на актуальні гепатологічні проблеми, розповідали про останні досягнення в діагностиці, лікуванні різноманітних захворювань печінки. EASL Studio була відкрита для будь-якого делегата: кожен міг взяти участь у спеціальних студійних випусках, дебатах, круглих столах на міждисциплінарні теми. Незважаючи на завершення конгресу, EASL Studio продовжує свою роботу: щосереди на офіційному сайті www.easl.eu виходить випуск новин щодо гепатології, суміжних галузей медичних знань.



EASL Studio: полуднева розмова

Центр практичних навичок

Другий день роботи конгресу мав переважно практичну спрямованість – розпочав роботу центр практичних навичок. На відміну від великих пленарних засідань, у яких одночасно брала участь значна кількість делегатів, у практичному центрі невеличкі групи лікарів по 5-7 осіб відпрацювали різноманітні практичні навички. Одні делегати опановували навички проведення ультразвукового дослідження, еластографії печінки (спочатку на муляжах, а потім – на здорових добровольцях); інші учасники удосконалювали свої вміння виконувати різні ендоскопічні дослідження, зокрема ендоскопічне ультразвукове дослідження печінки. Велику популярність отримав курс щодо опанування та вдосконалення навичок проведення пункційної біопсії печінки, під час якого як муляж печінки використовували свіже яблуко (щільність шкірки цього плода максимально схожа на таку капсули печінки).



Центр практичних навичок: опанування методики біопсії печінки

Довгоочікувані нововведення та практичні настанови

На конгресі EASL 2023 представлено довгоочікувані нововведення, які стосувалися переважно змін термінології неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Питання щодо доцільності модифікації термінології НАЖХП уперше порушили представники Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) у 2022 р. Цьогоріч представники AASLD, EASL та Номенклатурної ініціативи НАЖХП офіційно оголосили про зміну термінології НАЖХП. Згідно із представленим погоджувальним документом нині слід використовувати термін «стеатозна хвороба печінки» (steatotic liver disease; СХП) замість поняття «жирова хвороба печінки». Необхідність цієї модифікації експерти пояснюють тим, що термін «СХП» – всеохоплювальний вираз, який найточніше пояснює та об'єднує різноманітні причини виникнення стеатозу печінки. Тепер СХП містить у собі дві окремі субединиці: СХП, асоційовану з метаболічною дисфункцією (МАСХП), та метаболічну алкогольну хворобу печінки (МетАХП). Термін «МАСХП» запроваджено замість поняття «НАЖХП» і повністю його замінює; МАСХП діагностують у пацієнтів зі стеатозом печінки, які мають щонайменше 1 із 5 відомих кардіометаболічних факторів ризику. Крім «чистої» МАСХП виокремлюють також МетАХП, яку констатують в осіб із МАСХП, котрі вживають певну кількість алкоголю щотижня (140 і 210 г/тиж відповідно для жінок і чоловіків). У хворих з ознаками СХП, які не мають жодних метаболічних змін і не зловживають алкогольними напоями, встановлюють діагноз криптогенної СХП або СХП невизначеної етіології. Поняття «НАСГ» також модифіковано: тепер рекомендується вживати термін «стеатогепатит, асоційований з метаболічною дисфункцією». Інші терміни, які раніше використовували для опису природного перебігу НАЖХП (цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома), залишилися без змін. Також наразі остаточно не відомо, чи модифікуватимуть поняття алкогольної жирової хвороби.

Таблиця. Деякі положення настанови «Лікування ЗХПН» (2023)

- Пацієнтам із HBV-асоційованою ЗХПН слід негайно призначити аналогів нуклеозидів.
- Варто розглянути можливість трансплантації печінки (кількість балів за шкалою MELD >30; ЗХПН 2 або 3 стадії) у хворих із тяжким перебігом HBV-асоційованого ЗХПН, незважаючи на ранній початок противірусного лікування, особливо за відсутності ранньої вірусологічної відповіді (зниження кількості вірусів <2 log) та клінічного покращення.
- Призначення аналогів нуклеозидів пацієнтам із HBV-асоційованим ЗХПН дозволяє знизити смертність.
- У хворих з автоімунним гепатитом (АІГ) і ЗХПН співвідношення «користь – ризик» від застосування кортикостероїдів (КС) необхідно оцінювати окремо в кожному конкретному випадку, але потрібно уникати застосування КС за супутньої неконтрольованої інфекції.
- Якщо КС призначають пацієнтам з АІГ і ЗХПН, слід проводити ретельний моніторинг інфекції та ефективності терапії КС.
- Докази ефективності КС у хворих на АІГ і ЗХПН дуже обмежені.
- КС не рекомендується призначати пацієнтам із тяжким алкогольним гепатитом і 3 стадією ЗХПН, а також хворим із неконтрольованою бактеріальною інфекцією.
- Якщо КС призначають пацієнтам із тяжким алкогольним гепатитом та алкогольним цирозом печінки, потрібно проводити ретельний моніторинг інфекції.
- Зі збільшенням ступеня тяжкості ЗХПН відповідь на застосування КС прогресивно знижується, а ризик інфікування зростає.
- Варикозна кровотеча в хворих на ЗХПН асоціюється з дуже високою імовірністю повторної кровотечі.
- У пацієнтів із ЗХПН наявність печінкової енцефалопатії не вважається абсолютним протипоказанням до проведення TIPS.
- У хворих на ЗХПН і з підозрою на інфекційне захворювання емпіричне лікування антибіотиками слід підбирати згідно з локальними епідеміологічними даними щодо бактеріальних інфекцій, а також з урахуванням факторів ризику розвитку антибіотикорезистентності.
- У хворих зі септичним шоком або погіршенням ЗХПН слід застосовувати емпіричні антибіотики широкого спектра дії, що охоплюють усіх потенційних збудників (РД 4, наполеглива рекомендація).
- Пацієнтам із ЗХПН і з підозрою на бактеріальну інфекцію рекомендується швидке та всебічне обстеження на інфекційне захворювання.
- Ранню (протягом 24-72 год) деескалація емпіричної антибіотикотерапії рекомендується застосовувати в пацієнтів із ЗХПН, які отримують антибіотики широкого спектра дії. Деескалація має ґрунтуватися на результатах швидких мікробіологічних тестів і даних колонізації організмами із множинною лікарською резистентністю.
- Емпірична протигрибкова терапія може бути показана тим пацієнтам із ЗХПН, у яких розвивається нозокоміальний септичний шок та які мають додаткові фактори ризику грибової інфекції.

Продовження на стор. 47.

Профілактика та лікування станів, що супроводжуються діареєю: розставляємо акценти



М.Б. Щербиніна

Діарея є одним із найпоширеніших порушень функцій кишечника. Це клінічний симптом, за якого виникають неоформлені чи рідкі випорожнення ≥ 3 рази на добу (або частіше, ніж зазвичай, для конкретної людини). Часті оформлені випорожнення не є діареєю. У 1997 р. для спрощення визначення цього симптому було запропоновано Бристольську шкалу типів калу [1], згідно з якою типи 5-7 указують на діарею (рис.).



Рис. Бристольська шкала типів калу [1]

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, діарейні захворювання спричиняють смерть понад 2 млн осіб на рік [2, 3]. Тому питання патогенезу, діагностики та лікування хвороб, що мають перебіг із цим порушенням функції кишечника, не втрачають своєї актуальності.

Виокремлюють такі механізми реалізації діареї: кишкова гіперсекреція, підвищення осмотичного тиску в порожнині кишки, порушення транзиту кишкового вмісту та кишкова гіперексудація. Ці механізми тісно пов'язані між собою. Із патофізіологічного погляду будь-яка діарея клінічно відображає переважання водно-електролітної секреції над усмоктуванням у кишечнику, тому патогенез діареї різної етіології має багато спільного. До того ж для будь-якого типу діареї характерні певні порушення кишкової мікробної флори.

Отже, клінічні особливості діареї залежать від її причини, тривалості, тяжкості та локалізації ураження кишечника. Розгляньмо клінічні випадки ведення дорослих із діареєю, з якими переважно стикається сімейний лікар.

Клінічний випадок 1

Жінка, 62 роки, перебувала на амбулаторному спостереженні з приводу позагоспітальної гострої нижньочасточкової правобічної пневмонії, дихальної недостатності 1 ступеня.

На 8-й день лікування (амоксацилін/клавуланат 1,5 г на добу) за даними рентгенологічного дослідження легень отримано позитивну динаміку. Разом із цим самопочуття хворої погіршилося. З'явилися скарги на рідкі кашкоподібні випорожнення 6 разів на добу. До діареї приєдналися біль у животі, підвищення температури до 38,2 °С, загальна слабкість, нудота, сухість у роті, зниження апетиту.

З анамнезу: в 34 роки жінка хворіла на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки; в 45 років виконано холецистектомію з приводу жовчнокам'яної хвороби.

Об'єктивно: стан середнього ступеня тяжкості через дегідратацію й інтоксикаційний синдром. Артеріальний тиск – 114/82 мм рт. ст. Пульс – 94 уд./хв. Шкіра суха. Живіт болючий при пальпації

вздовж товстої кишки, помірно здутий, вислуховується активна перистальтика.

Через підозру на зв'язок діареї із застосуванням антибіотиків хворій було скасовано амоксицилін/клавуланат, але це не сприяло зникненню діареї. Випорожнення залишалися частими, водянистими, зі слизом. Болі в животі посилювалися перед дефекацією. Зберігалися прояви дегідратації й інтоксикації.

Лабораторно-інструментальні дані: в аналізах крові – помірний лейкоцитоз ($11,6 \times 10^9/\text{л}$) із нейтрофільним зрушенням. Біохімічні показники без особливостей. Виключено гострий панкреатит. Тип калу за Бристольською шкалою – 6. Копрограма: показник рН кислий; стеаторея; нерозчинні мила, жирні кислоти позитивні; лейкоцити, еритроцити не виявлено.

Дослідження токсину А/В *Clostridium difficile* (ентеротоксину) в зразках калу виявило негативний результат. Бактеріальний посів калу на патогенну кишкову флору негативний.

У загальному аналізі сечі патологічних змін немає, зазначено малу кількість, темно-жовтий колір сечі з питомою вагою 1028.

На ректороманоскопії: виразна еритема, зернистість, набряклість, множинні геморагії слизової оболонки прямої кишки.

Було встановлено діагноз: антибіотикоасоційована діарея (ААД), середньотяжкий перебіг. Проведено курс терапії із застосуванням перорально глюकोзо-сольових розчинів (перші 3 дні), Неофлоруму 2 капсули на добу під час прийому їжі, запиваючи водою (тривалість – 28 днів). Загальний стан жінки поступово покращувався. Це було зумовлено досягненням регідратації, усуненням виявів інтоксикаційного синдрому, зниженням частоти позивів до 1 разу на добу, стабілізацією випорожнень, усуненням здуття кишечника. На 5-й день лікування тип калу за Бристольською шкалою відповідав 4.

Обговорення

Що демонструє цей клінічний випадок? Антибактеріальні препарати є потужною зброєю в арсеналі сучасного лікаря. Однак ефективне застосування антибіотикотерапії пов'язане з ризиком розвитку побічних реакцій, однією з яких є ААД. Цей стан визначають як не пов'язану з іншими причинами діарею (не менш як 3 епізоди неоформлених випорожнень протягом ≥ 2 послідовних днів), що розвинулася на тлі прийому антибактеріальних

препаратів або протягом 8 тиж після закінчення їх прийому.

За даними різних авторів, ААД розвивається тоді, коли відзначається порушення мікроекології кишечника – вихідне або внаслідок застосування антибактеріальної терапії. Це спостерігають в осіб віком понад 60 років, особливо жінок; серед пацієнтів із супутньою патологією (хвороби органів травлення, нирок, цукровий діабет, злоякісні новоутворення, імунодефіцит тощо). ААД може виявлятися при тривалому перебуванні в стаціонарі та частому використанні назогастральних зондів і клізм. Нерідко така діарея буває при застосуванні антибіотиків на тлі антисекреторної терапії інгібіторами протонної помпи та H_2 -блокаторами, хіміотерапії й імуносупресивної терапії.

ААД зазвичай пов'язана з прийомом лінкоміцину, кліндаміцину (по 20-30%), амоксициліну з клавулановою кислотою (10-25%), ампіциліну (5-10%), цефалоспоринов II та III поколінь (4-9%), макролідів, тетрациклінів (по 2-5%), фторхінолонів (1-2%), але й будь-який інший антибіотик може спричинити розвиток ААД. Доведено, що ані тривалість прийому, ані доза, ані кратність, ані спосіб введення антибіотику не визначають захисту від цього стану [4].

Із практичного погляду важливо розрізняти ААД, не асоційовану з *C. difficile*, та діарею, зумовлену цим мікроорганізмом. Ступінь тяжкості ААД може варіювати від легкої мінущої діареї до тяжких фатальних форм у вигляді псевдомембранозного коліту (ПМК). Токсипродуктивні штами *C. difficile* є причиною близько 20% усіх ПМК і 40-45% випадків внутрішньолікарняних ААД у країнах Європи та Північної Америки, з високим ризиком розвитку ПМК [5]. Результати нещодавніх досліджень свідчать про 2-разове збільшення показника летальності в пацієнтів із цією формою ААД за останні роки [6]. Це стається через тяжкі форми ПМК, які супроводжуються загрозливими ускладненнями, як-от токсичний мегаколон, перитоніт, перфорація товстої кишки, мальабсорбція з виснаженням, дегідратація, артеріальна гіпотензія, гіпокаліємія, ниркова недостатність.

Отже, появу діареї, гіпертермії, гіперлейкоцитозу й ознак ендогенної інтоксикації на тлі та протягом 8 тиж після антибіотикотерапії варто вважати підставою для цілеспрямованої діагностики ААД.

Подеколи діарея не є інфекційною за походженням і може бути зумовлена певним впливом антибактеріальних засобів на моторику кишечника. Класичним

прикладом цього є мотиліноподібна дія макролідів [7]. Антибіотики з цієї групи слід застосовувати за 1 год до або через 2 год після їди, щоб запобігти прискоренню моторики кишечника. У країнах Західної Європи й нині використовують малі дози еритромицину з метою досягнення прокінетичного ефекту.

Щодо асоціації з *C. difficile*, то це грам-позитивний, спороутворювальний, анаеробний мікроорганізм, який входить до складу нормальної мікрофлори кишечника (0,01-0,001% усієї мікрофлори). Найважливішими чинниками патогенності бактерії є ентеротоксин А, що спричиняє пошкодження колоноцитів і зумовлює діарею, а також цитотоксин В, який має системну альтеративну дію. До того ж у розвитку ААД додатково можуть брати участь *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.* [8].

Чи є *C. difficile* причиною діареї, визначають за дослідженням токсину А/В у зразках калу. Тестування доцільно виконувати тільки при діареї, в безсимптомних пацієнтів дослідження не є клінічно доцільним. За потреби визначити концентрацію та співвідношення умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів у калі (сальмонели, шигели, патогенні ешерихії), їхню чутливість до антибіотиків призначають аналіз калу на дисбактеріоз. Із метою виявлення та диференціації двох найпоширеніших збудників кишкової інфекції – бактеріальної дизентерії або сальмонельозу – використовують бакпосів на патогенну кишкову флору. Позитивний результат посіву свідчить про бактеріальну дизентерію або сальмонельоз за наявності клінічної картини або у формі безсимптомного бактеріоносійства. Фекальний кальпротектин дає змогу розмежувати запальні захворювання кишечника із синдромом подразненої кишки.

Достовірним методом діагностики ПМК вважають ендоскопічне дослідження [9]. У більшості пацієнтів із ПМК запальні зміни обмежені товстою кишкою, рідше залучається й тонкий кишечник. Стан слизової оболонки товстої кишки при ПМК залежить від тяжкості захворювання. Візуальний огляд може виявити як незначні ураження, так й утворення псевдомембран на тлі різко виражених запально-геморагічних змін. Псевдомембрани – це фібринозні плівки, що утворюються на ділянках некрозу клітин епітелію слизової кишки, мають вигляд блідих сірувато-жовтих бляшок діаметром 0,5-2,0 см на злегка піднесений підставі. У тяжких випадках можуть формуватися фокальні некрози, глибокі виразки з перфорацією.

Проте ректороманоскопія та колоноскопія в пацієнтів із ПМК можуть бути протипоказані через ризик перфорації кишечника. У таких випадках використовують оглядову рентгенографію органів черевної порожнини чи комп'ютерну томографію. Одним із перших загальнодоступних методів виявлення ознак важкого перебігу може бути ультразвукове дослідження. Під час обстеження виявляють потовщення або дифузний набряк стінки товстої кишки з явищами периколіту, а в тяжких випадках – випіт у черевній порожнині. Чутливість ультразвукової діагностики становить 95%, специфічність – 47% [10].

Рецидивний перебіг ПМК спостерігають у 20% випадків у пацієнтів із первинно встановленим діагнозом.

У пацієнтів, які перенесли хоча б один рецидив, ризик такого перебігу зростає до 45-68%. Механізм формування рецидивного ПМК досі залишається до кінця не з'ясованим. Вважають, що основною причиною є неповна санація кишечника від спор *C. difficile*, хоча не виключається реінфікування.

У нашій пацієнтки відзначалося поєднання кількох чинників ризику ААД: вік, стать, наявність захворювань органів травлення, терапія з використанням амоксициліну з клавулановою кислотою. За клінічними виявами захворювання мало середню тяжкість, але не було виявлено асоціації з *C. difficile*. Скасування амоксициліну/клавуланату, регідратація, дезінтоксикаційна терапія та застосування Неофлоруму дали змогу досягнути позитивного клінічного результату. З метою запобігання розвитку

рецидивного перебігу діареї пацієнтці рекомендовано курс Неофлоруму протягом 3 міс.

При виявленні *C. difficile* потрібно не тільки скасування антибіотиків, що спричиняли виникнення діареї, але й призначення спрямованого медикаментозного втручання. Препаратами вибору є метронідазол та/або ванкоміцин у стандартних дозах. Тривалість курсів залежить від ступеня тяжкості перебігу. Зазвичай це 7-10-14 днів. Із 2011 р. з хорошим ефектом застосовують фідаксоміцин. Резервним засобом за неефективності метронідазолу є нітазоксанід. Як доповнення до стандартної терапії при рецидивах ПМК ефективним може бути рифаксимін. За можливості пропонують застосування моноклональних антитіл до токсинів А та В. Найефективнішим підходом щодо профілактики рецидивів визнано тривалу

курсів терапію пробіотиками, також обговорюється доцільність трансплантації кишкової мікробіоти.

Проте чи можна запобігти ААД? Загалом для цього потрібні раціоналізація режимів антибактеріальної терапії та профілактичне застосування пробіотиків. До пробіотиків належать живі мікроорганізми, які дають користь макроорганізму при введенні в адекватних кількостях. Вони здатні модулювати імунну відповідь слизової оболонки кишечника, підвищувати колонізаційну резистентність і знижувати ризик розвитку діарейного синдрому, а також його ступінь тяжкості. Можливість профілактичної дії пробіотиків, зокрема щодо розвитку ПМК, оцінено в систематичному огляді Кокранівського товариства [11]. У цій

Продовження на стор. 46.

НЕОФЛОРУМ

ДОВЕРШЕНА ФОРМУЛА ВІД ДІАРЕЇ*

- ✓ Пригнічує патогени, нейтралізує токсини¹
- ✓ Елімінує патогенну флору з кишківника^{2,3}
- ✓ Сприяє зменшенню секреції води³
- ✓ Відновлює баланс мікрофлори кишківника^{1,2}



До складу входять:¹

- ✓ Лактобактерії
- ✓ Біфідобактерії
- ✓ Сахароміцети буларді

* - Йдеться про антибіотикоасоційовану діарею та діарею мандрівника. Відповідно до даних виробника активних інгредієнтів та дослідження. JF Bisson, Sophie Hidalgo. Original Article. Preventive Effects of Different Probiotic Formulations On Travelers' Diarrhea Model In Wistar Rats Preventive Effects Of Probiotics On TD. Springer Science+Business Media, LLC 2009

1. Текст етикетування дитячої добавки «НЕОФЛОРУМ» / «NEOFLOLUM» ТУ У 10.8-34414427-011:2015

2. Bacteria combined with Yeast – Giving you the best of both worlds – That's Probiotic 2.0 [Електронний ресурс] / Lallemand Health Solution. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <https://lallemand-health-solutions.com/en/bacteria-combined-with-yeast-giving-you-the-best-of-both-worlds-thats-probiotic-2-0/>. Дата доступу: 20.08.2023

3. Tkhavkin A. I., Komarova O. N. SACCHAROMYCES BOULARDII INFLUENCE OVER HUMAN MICROBIOTA. LITERATURE REVIEW. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 142 (6): 126-132

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування ДІТЕТИЧНОЇ ДОБАВКИ «НЕОФЛОРУМ/NEOFLOLUM» інакше, ніж це затверджено в тексті маркування/етикетування. Перед застосуванням ДІТЕТИЧНОЇ ДОБАВКИ «НЕОФЛОРУМ/NEOFLOLUM», згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування.

©2023 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені.

Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою:

03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua.

Матеріал затверджено: 08.2023

Матеріал придатний до: 30.08.2025



Профілактика та лікування станів, що супроводжуються діареєю: розставляємо акценти

Продовження. Початок на стор. 44.

Обговорення

роботи було проаналізовано результати 23 рандомізованих клінічних досліджень, у яких узяли участь 4213 пацієнтів. Було встановлено, що профілактичне застосування пробіотиків дає змогу знизити частоту розвитку ПМК на 64% (з 5,5 до 2%).

До того ж не зайвим вважають додавання пробіотиків до стандартних схем ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*, оскільки застосування антибіотиків разом з інгібіторами протонної помпи може призвести до довгострокових дисбіотичних змін у мікробіоті шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [12, 13].

У низці наукових робіт було доведено, що з метою профілактики розвитку кластерного коліту та його рецидивів у пацієнтів групи ризику, зокрема в період антибактеріальної терапії, доречно використовувати пробіотики на основі штамів *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* [14-18]. Це було підтверджено рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної асоціації щодо використання пробіотиків і пребіотиків (2017). Проте варто враховувати певні застереження щодо пробіотиків у разі високого ризику фунгемії в пацієнтів у тяжкому стані, а також у пацієнтів із виразними порушеннями імунітету за наявності центрального венозного катетера [19].

Клінічний випадок 2

Чоловік, 24 роки, скарги на кишкові коліки та рясне водянисте випорожнення 4 рази на день, підвищення температури тіла до 37,6 °С, загальну слабкість, спрагу, відсутність апетиту. Захворів гостро, під час туристичної поїздки, на 3-й день перебування на відпочинку в Шарм-ель-Шейху (Єгипет).

Анамнез не обтяжений. Об'єктивно: стан середнього ступеня тяжкості. Є ознаки дегідратації 1 ступеня, артеріальний тиск – 96/62 мм рт. ст., пульс – 88 уд./хв. Живіт помірно здутий, при пальпації визначається болісність переважно в навколупупкової ділянці. Тип калу за Бристольською шкалою – 7. Додаткові обстеження не проводилися.

Враховуючи обставини виникнення хвороби, встановлено діагноз: діарея мандрівника (ДМ), перебіг середньої тяжкості. Лікування проводили за допомогою водно-електролітного розчину всередину по 100-150 мл що 10-15 хв, повільно, невеликими ковтками (перші 2 дні) та Неофлоруму 2 капсули на добу під час прийому їжі, запиваючи водою (курсом 28 днів).

На 2-й день терапії спостерігалось покращення стану пацієнта: було відновлено водно-електролітний баланс, усунуто загальну слабкість, минула лихоманка, з'явився апетит, визначено покращення випорожнень (тип 5 за Бристольською шкалою). Повна нормалізація випорожнень відбулася на 3-й день лікування (тип 4 за Бристольською шкалою).

То що це за стан – ДМ? Серед населення досі існує думка, що така діарея пов'язана зі зміною складу води та харчових продуктів у нових місцях перебування, психологічними чинниками тощо. Проте насправді причиною ДМ є гостра кишкова інфекція (ГКІ) вірусної, бактеріальної чи паразитарної природи. Отже, сьогодні ми послуговуємося таким визначенням: це поліетіологічний клінічний синдром, який характеризується 3-разовою або частішою появою неоформлених випорожнень протягом 1 доби в людей, які виїжджають за межі своєї країни чи в іншу клімато-географічну зону, зокрема туристів. Найвищий ризик розвитку ДМ (від 20 до 90%) реєструється в людей, які відвідують країни Близького Сходу, Південної та Південно-Східної Азії, Центральної та Південної Америки, Африки. За даними різних авторів, ДМ переносять від 25 до 75% мандрівників. Чинники ризику ДМ пов'язані з певною генетичною схильністю людини, віком, наявністю хронічних захворювань [20].

Безперечними лідерами, що призводять до розвитку від 30 до 50% усіх випадків ДМ, вважають ентеротоксигенні *Escherichia coli*. Зараження цими мікроорганізмами призводить до розвитку симптомів тривалістю від 2 до 5 днів, зазвичай без потреби специфічного лікування. Менш поширені, але потенційно небезпечніші бактеріальні патогени включають види *Campylobacter jejuni*, рідше – *Shigella*, *Salmonella*. ДМ зазвичай триває не більш як 1 тиждень, але в 6-10% випадків може тривати ≥ 2 тиж. Клінічна картина ДМ залежить від збудника ГКІ. Особливості полягають у появі інших провідних симптомів, окрім діареї. До них належать блювання, абдомінальний біль, лихоманка та кров у калі, можливий розвиток різних ускладнень. Докладніше ознайомитися з особливостями клініки ГКІ залежно від збудника, дізнатися про те, як визначити ступінь тяжкості, та про підходи до лікування ви можете в «Рекомендаціях щодо профілактики та лікування ДМ: звіт групи експертів з оцінювання» [21]. Після завершення подорожі мікробіологічне тестування рекомендується мандрівникам із тяжкими або стійкими симптомами, тим, у кого емпірична терапія виявилася неефективною.

Щодо профілактики та лікування ГКІ, то привабливою концепцією є використання пробіотиків у зв'язку з простотою їх застосування й відносною безпекою. Безліч систематичних оглядів демонструють покращення клінічної ситуації та зменшення тривалості ГКІ при лікуванні пробіотиками. Хоча дані про специфічні штамми мікроорганізмів, дозування, тривалість лікування та механізми захисту залежно від етіології захворювання обмежені, в опублікованому 2019 р. системному метааналізі наукової літератури (з 1977 р. по червень 2018 р.) показано, що з достовірною ефективністю для профілактики ДМ можуть використовуватися пробіотичні препарати, котрі містять штам *S. boulardii* [22].

S. boulardii є непатогенними одноклітинними дріжджовими грибами роду *Saccharomyces*, які мають виразну антагоністичну дію стосовно *C. difficile* й інших патогенів. Вважалося, що *S. boulardii* є штамом сахароміцетів пекарських дріжджів *S. cerevisiae*. Проте згодом було встановлено, що вони відрізняються від них за таксономією, метаболічними та генетичними характеристиками. Отже, *S. boulardii* вичерпно ідентифікований, не містить генів стійкості до антибіотиків, стійкий до середовища ШКТ. Добре вивчено взаємодію штаму з нормальною мікрофлорою травної системи людини та високу антагоністичну активність щодо *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Vibrio cholerae*, *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *C. difficile*.

S. boulardii пригнічують патогенну флору та руйнують токсини, забезпечують сорбцію патогенів з їх виведенням із кишечника. При цьому щодо деяких патогенів (*E. coli*, *Salmonella typhi*, *V. cholerae*, *C. difficile*) відомі докладні молекулярні механізми активності. Механізми дії *S. boulardii* при інфекційних запальних станах пов'язані з пригніченням сигнальних шляхів – MAP-кінази ERK 1/2 та p38, NF- κ B (p65/p50), а також ефективною взаємодією з дендритними клітинами кишечника [23, 24]. *S. boulardii* продукують 54 kDa протеази, що розщеплюють токсини А та В, які виділяє *C. difficile*, та знижують сприйнятливості рецепторів ентероцитів до токсинів. Унаслідок цього зменшуються втрати води та хлоридів у тонкій і товстій кишках, знижується транслокація патогенних бактерій крізь слизову оболонку кишечника.

Ефекти *S. boulardii* можуть бути об'єднані в кілька основних груп: у просвіті ШКТ штам виявляє протимікробну активність, антитоксигенні ефекти та Cross-talk-взаємодію з нормофлорою; чинить трофічну дію на слизову оболонку, а також імуностимулюючу дію, яка проявляється імуностимуляцією та зниженням прозапальної відповіді, посиленням протизапальних регуляторних сигналів. Наукова база, що підтверджує клінічну ефективність *S. boulardii*, постійно поповнюється й узагальнюється.

Разом із цим не втрачають свого значення пробіотики, виготовлені на основі лакто- та біфідобактерій. Це мікроорганізми, які найчастіше використовують як основу біопрепаратів, оскільки вони є головними представниками нормальної мікрофлори людини, що домінують у кишечнику з перших днів її життя. Тому їхній союз істотно впливає на відновлення

мікробіому кишечника та пристінкової мікробіоти. Вони перекривають доступ патогенам і токсинам до стінки кишечника, поліпшують бар'єрну функцію кишечника. Лакто- та біфідобактерії мають доведений пробіотичний ефект завдяки здатності синтезувати молочну, оцтову та мурашину кислоти, через що знижується показник рН у просвіті кишечника. Крім кислот, біфідобактерії продукують і накопичують протимікробні речовини – бактеріоцини (біфідин, біфілонг). Завдяки цьому мають виразну антагоністичну дію щодо патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, як-от *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Bacillus subtilis*. Отже, біфідобактерії перешкоджають розмноженню патогенної, гнильної та газоутворювальної мікрофлори.

Метааналіз 2010 р., що включав 63 рандомізовані контрольовані дослідження з використанням різних пробіотичних препаратів за участю дорослих і дітей, виявив зменшення ризику розвитку діареї через 4 дні терапії більш ніж у 59% пацієнтів і зниження середньої тривалості діареї на 25 год. Двома найвивченішими пробіотиками були сахароміцети та лактобацили [25].

За сучасними уявленнями, для корекції дисбіозу кишечника найдоцільніше використовувати багатокомпонентні лікарські засоби. Такий ефективний комплекс штамів бактерій представлений у продукті Неофлорум. Це один з ефективних мультиштамних пробіотиків, які є в Україні. Неофлорум містить вдало підібрану комбінацію пробіотичних бактерій: *L. rhamnosus Rosell-11*, *L. helveticus Rosell-52* та *B. longum Rosell-175* у дозі не менш як 5×10^9 КУО, а також дріжджі *S. boulardii* у дозі 125 мг. Мультиштамний склад і високий вміст активних речовин дає Неофлоруму змогу деактивувати патогени завдяки *S. boulardii* та сприяти відновленню мікрофлори кишечника завдяки лакто- й біфідобактеріям. Водночас продукти, до складу яких входять тільки *S. boulardii*, програють комплексним препаратам.

Неофлорум можна розглядати як розумний пробіотик, тому що він реалізує відразу кілька ефектів: антипатогенний, сорбційний, антисекреторний і пробіотичний. Завдяки цим ефектам Неофлорум сприяє усуненню діареї та низки її диспепсичних наслідків, зокрема здуття й надлишкової кишкової перистальтики. Комбінація трьох штамів бактерій сприяє відновленню балансу мікробіому та підвищенню колонізаційної резистентності кишечника, що може знижувати ризик рецидивів діареї.

Висновок

Під час вибору пробіотика для конкретних клінічних ситуацій потрібно враховувати його склад. Згідно із сучасними поглядами перевагу віддають комплексним бактеріальним препаратам нового покоління. При кишкових розладах і порушеннях мікробіологічного пейзажу, зокрема асоційованих із прийомом антибактеріальних препаратів, є доцільним застосування пробіотичного продукту Неофлорум через цілеспрямованість його дії та ефективності складників.

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

EASL 2023: від новин та модифікації термінології до представлення нових практичних настанов

Продовження. Початок на стор. 42.

Надзвичайний інтерес у делегатів викликав симпозиум, під час проведення якого презентували **4 нові практичні настанови EASL**: «Лікування захворювань печінки під час вагітності», «Терапія загострення хронічної печінкової недостатності», «Лікування ВГ D», «Лікування внутрішньопечінкової гепатокарциноми» (2023). В таблиці наводимо деякі положення настанови щодо лікування загострення хронічної печінкової недостатності (ЗХПН).

Церемонії нагородження

Упродовж конференції відбулося декілька церемоній нагородження найактивніших гепатологів світу. Нагороди **Recognition Award** отримали професор Julia A. Wendon (Велика Британія) за успіхи у вивченні та лікуванні хворих на гостру печінкову недостатність, заснування і проведення плазмаферезу в цієї когорти хворих, створення спеціалізованих гепатологічних реанімацій по всьому світу; професор George Paratheodoridis (Греція) за досягнення в дослідженні HBV, HCV, HDV; професор Antonio Bertolotti за фундаментальну роботу з вивчення імунопатогенезу гепатиту В і гепатоцелюлярної карциноми.

Високо оцінено внесок хірургів-трансплантологів – японського професора Koichi Tanaka, який не лише вдало проводить трансплантацію печінки в найтяжчих випадках, а й успішно вирішує питання посттрансплантаційної ПГ завдяки розробленим оперативним методикам нормалізації венозного тиску. Професором сформовано теорію «портальної диверсії», що описує особливості модуляції регенеративних процесів після трансплантації печінки. За свої інноваційні розробки японський оперуючий гепатолог отримав **Innovation Award**.



Церемонія Recognition Award: лауреатка премії професор Julia A. Wendon (у центрі) поряд з керівниками EASL

Наступні пленарні засідання

Протягом наступних пленарних засідань були представлені результати різноманітних РКД, деякі з яких окремо освітлювалися в EASL Studio та пресконференціях. Таку увагу приділяли роботам, результати яких здатні суттєво вплинути на стандарти лікування гепатологічної патології. Серед таких робіт слід виокремити випробування, в якому хворим на прогресувальний цироз печінки (за шкалою MELD 10-16 балів) і печінкову енцефалопатію проводили трансплантацію фекальної мікробіоти (ТФМ) (50 г рідких заморожених фекалій, що пройшли необхідну обробку та згодом вводилися в тонкий кишечник за допомогою ендоскопа). Виявилось, що ТФМ сприяла значному скороченню чисельності патобіонтів у фекаліях, зниженню активності біомаркерів запалення та зростанню маркерів, що свідчать про відновлення цілісності кишкового бар'єра, зменшенню продукції аміаку. Крім того, ТФМ модифікувала кишкову мікробіоту реципієнта, посилювала антимікробний імунітет слизових у хворих на цироз, зменшувала мікробно-асоційований синтез аміаку, регулювала виведення аміаку з калом, посилювала анаеробний метаболізм L-аспартату, тобто впливала на центральні ланки патогенезу печінкової енцефалопатії. «Це захопливе дослідження підтверджує щораз більше усвідомлення зв'язку між станом кишечника та здоров'ям печінки, свідчить про те, що модулювання мікробіому

і відновлення найважливіших функцій кишечника має величезний потенціал у поліпшенні результатів лікування цирозу, а також покращує наше розуміння здорового стану печінки», – повідомив генеральний секретар EASL, професор Томас Берг.

Багато уваги приділено фармакотерапії внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ). У РКД MARCH-PFIC брали участь хворі з прогресувальним сімейним ВПХ, які страждали на свербіж на тлі значного зростання сироваткового рівня загального білірубіну. Пацієнтів рандомізували для прийому мараліксібату (n=33; 570 мкг/кг 2 р/добу) або плацебо (n=31) протягом 26 тиж. Мараліксібат сприяв зниженню рівня прямого білірубіну (середня різниця склала -0,8 мг/дл) порівняно із плацебо (1,0 мг/дл) у динаміці лікування (міжгрупова різниця становила -1,8; p=0,042). У групі мараліксібату загальний білірубін нормалізувався в 40% пацієнтів із початково підвищеним цим показником. Серед усіх хворих, у котрих рівень загального білірубіну нормалізувався під час лікування, його сироваткова концентрація зменшилася на 94,9% (95% ДІ 68,5-98,9%); водночас у хворих, у яких уміст загального білірубіну не покращився, його рівень у сироватці крові знизився лише на 13,3% (95% ДІ 1,4-34,0; p<0,0001). Мараліксібат визнано ефективним інгібітором кишкового переносника жовчних кислот, який достовірно знижує рівень загального та прямого білірубіну в хворих на ВПХ.

Освітні ініціативи

Делегати EASL 2023 не лише старанно вчилися та працювали, а й знаходили час для сміху, жартів і розваг. Авторитетні вчені, поважні лікарі, інтерни з великим захопленням грали в Лего, збирали маленькі різнокольорові фігури та розміщували їх на спеціальній стіні, збираючи великий пазл. Згодом на стіні з'явився яскравий напис: «Стань донором печінки!». У такий спосіб організатори намагалися підвищити громадську обізнаність щодо переваг, доцільності та важливості трансплантації печінки.



Освітня ініціатива «Стань донором печінки!»

Крім наукової програми, під час EASL 2023 значну увагу приділяли підвищенню обізнаності суспільства щодо ролі печінки в організмі людини в межах **ініціативи «Полюби свою печінку»**. Згідно із зазначеною ініціативою кожен охочий (делегат або простий громадянин) мав можливість пройти безплатне ультразвукове дослідження, фібросканування печінки в спеціалізованих автобусах, розташованих перед входом до конгрес-центру.

На завершення роботи EASL 2023 організатори запропонували продовжити наукове спілкування в рамках наступного міжнародного конгресу, який відбудеться 5-8 червня 2024 р. у Мілані (Італія).

Диференційна діагностика хронічної діареї

Алгоритм диференціації синдрому подразненого кишечника з діареєю від інших органічних шлунково-кишкових захворювань з особливим акцентом на екзокринну недостатність підшлункової залози

Хронічна діарея (ХД), яку визначають як діарею, що триває >4 тиж, уражає до 5% населення світу незалежно від віку, статі, раси та соціально-економічного статусу. Діарея погіршує якість життя, порушує щоденну активність, а також суттєво збільшує використання ресурсів системи охорони здоров'я.

Диференційний діагноз ХД включає інфекції (бактерійні, паразитарні, вірусні), ендокринопатії (гіпертиреоз, цукровий діабет, ЦД), мальдігестії та мальабсорбції (целиакія, непереносимість лактози, екзокринна недостатність підшлункової залози, ЕНПЗ), порушення функціонування осі «мозок – кишечник» (синдром подразненого кишечника – СПК), запальні хвороби (хвороба Крона, виразковий коліт), вплив проносних препаратів і вживання токсичних речовин, у т. ч. алкоголю.

Цей огляд охоплює стратегії диференційної діагностики діарейних захворювань з акцентом на діарейний варіант СПК (СПК-Д) та ЕНПЗ.

Синдром подразненого кишечника

СПК є найпоширенішою причиною діареї у розвинених країнах. Найчастіше СПК зустрічається в жінок віком 20-40 років. Відповідно до IV Римських критеріїв, СПК діагностують за наявності абдомінального болю щонайменше 1 день/тиж, асоційованого зі змінами консистенції калових мас, частотою дефекації, погіршенням якості життя. Симптоми мають бути наявними впродовж попередніх 3 міс і розпочатися >6 міс до встановлення діагнозу. Поширеними симптомами СПК-Д, які не входять до діагностичних критеріїв, є здуття та відчуття розтягнення живота, невідкладні позиви до дефекації, відчуття неповного відходження калових мас, наявність слизу в калі. Важливо з'ясувати наявність у пацієнта симптомів тривоги: поява симптоматики у віці >50 років, неояснюване схуднення, рецидивувальні кровотечі та/або анемії, сімейний анамнез запальних захворювань кишечника (ЗЗК), целиакія, колоректальний рак (рис. 1).

Діагноз СПК зазвичай встановлюється на підставі клінічної картини, оскільки точні біомаркери цієї хвороби відсутні. На основі домінувального патерну дефекації виокремлюють 4 варіанти СПК: СПК-Д, СПК із закріпом, СПК із чергуванням діареї та закріпу, некласифікований СПК. СПК-Д є найпоширенішим варіантом, на частку якого припадає до 40% усіх випадків СПК. У випадку СПК-Д кал пацієнта належить до 6-7 типів (рідкий, кашоподібний, водянистий) за Брістольською шкалою у >25% дефекацій та до 1-2 типів (твердий, грудкуватий, у формі кульок) – у <25% дефекацій. Слід зауважити, що текстуру калу необхідно оцінювати в ті дні, коли спостерігається біль у животі. Характеристики калових мас можуть допомогти в диференційній діагностиці (табл.).

Екзокринна недостатність підшлункової залози

Хоча ЕНПЗ зазвичай асоціюється із хворобами підшлункової залози, цей стан можуть спричиняти й екстрапанкреатичні хвороби. ЕНПЗ розвивається в ≈80% дітей із муковісцидозом протягом перших 2 років життя, а також у 10-30% пацієнтів із помірно тяжким і у 85% хворих із тяжким хронічним панкреатитом. Окрім того, ЕНПЗ супроводжує 72% випадків раку підшлункової залози.

Причинами зниження секреції панкреатичних ферментів і бікарбонатів в осіб із захворюваннями підшлункової залози є погіршення функції паренхіми органа та/або обструкція головної панкреатичної протоки. Зниження кількості ферментів у просвіті кишечника спричиняє неможливість нормального перетравлення їжі. Основна клінічна ознака ЕНПЗ – неадекватне травлення жирів.

Частота виникнення симптомів у пацієнтів з ЕНПЗ є дуже варіабельною та залежить від харчових звичок і дотримання дієти. У клінічних дослідженнях за участю хворих із підтвердженою ЕНПЗ поширеність клінічно вираженої стеатореї становила 23-70% в осіб із хронічним панкреатитом, 46% – у випадку раку підшлункової залози та 15% – у пацієнтів із муковісцидозом. Під час встановлення діагнозу важливо ретельно зібрати харчовий анамнез, оскільки дієтологічні особливості здатні виражено впливати на симптоматику. Так, низький уміст жирів у раціоні може утруднювати виявлення ЕНПЗ, оскільки в такому випадку симптоми можуть бути відсутніми.

В осіб з ЕНПЗ виявляють типові ознаки синдрому мальабсорбції (діарея, відчуття розтягнення живота, спазматичні абдомінальні болі, здуття живота, схуднення)

1 Ретельний анамнез і фізикальне обстеження	2 Фактори ризику, ятрогенні чинники та попередні діагнози	3 Виключення симптомів тривоги	4 Початкове лабораторне обстеження
<p>I. Вигляд калових мас: водянисті, жирні, з кров'ю, зі слизом</p> <p>II. Патерн дефекації: постійний, інтермітувальний, пов'язаний з прийомами їжі чи особливостями харчування</p> <p>III. Наявність невідкладних позивів до дефекації</p> <p>IV. Асоційовані симптоми:</p> <p>а) біль у животі: локалізація, зв'язок із прийомами їжі та випорожненнями, фактори, що полегшують / посилюють біль;</p> <p>б) здуття живота, метеоризм</p> <p>V. Фактори, що посилюють діарею: харчування, стреси, медичні препарати</p> <p>VI. Фактори, що полегшують діарею: харчування, голодування, медичні препарати, дефекація</p> <p>VII. Фізикальне обстеження черевної ділянки</p>	<p>I. Подорожі</p> <p>II. Хірургічні втручання на травному тракті</p> <p>III. Опромінення</p> <p>IV. Прийом ліків</p> <p>V. Хвороби слизової оболонки</p> <p>VI. Хвороби печінки, жовчовивідної системи, підшлункової залози</p> <p>VII. Новоутворення</p> <p>VIII. Системні захворювання: ендокринні, васкулярні, імунологічні</p>	<p>I. Раптовий початок (особливо в осіб похилого віку)</p> <p>II. Нічна діарея</p> <p>III. Тяжкі симптоми або симптоми, що прогресивно погіршуються</p> <p>IV. Неояснюване схуднення</p> <p>V. Сімейний анамнез гастроентерологічних або системних хвороб (раку товстого кишечника, целиакія, ЗЗК, хвороб підшлункової залози)</p> <p>VI. Наявність крові в калі</p> <p>VII. Неояснювана залізодефіцитна анемія</p>	<p>Пацієнтам із симптомами, які відповідають критеріям СПК-Д, або функціональною діареєю Американська колегія гастроентерології рекомендує провести такі обстеження:</p> <p>I. Розгорнутий аналіз крові</p> <p>II. Антитіла класу Ig A до транзглутамінази, загальні Ig A*</p> <p>III. Фекальний кальпротектин, лактоферин^б</p> <p>IV. С-реактивний білок</p> <p>V. Аналіз на лямбліоз^в</p> <p>VI. Специфічні обстеження за підозри на певні захворювання:</p> <p>а) фекальна еластаза^б; б) аналіз калу на приховану кров; в) оцінка функції печінки; г) аналіз калу на фекальні патогени; г) визначення нутритивних маркерів (сироваткових білків, жиророзчинних вітамінів, заліза, феритину, магнію)</p>

Рис. 1. Послідовний алгоритм диференційної діагностики ХД

Примітки: IgA – імуноглобуліни класу А; а – свідчить про целиакію; б – свідчить про СПК-Д (якщо проведення аналізу на кальпротектин неможливе, визначають лактоферин; якщо обидва аналізи недоступні – С-реактивний білок); в – у певних популяціях; г – відповідно до підозр лікаря-клініциста або для диференційного діагнозу; д – аналіз для оцінки функції печінки за підозри ЕНПЗ.

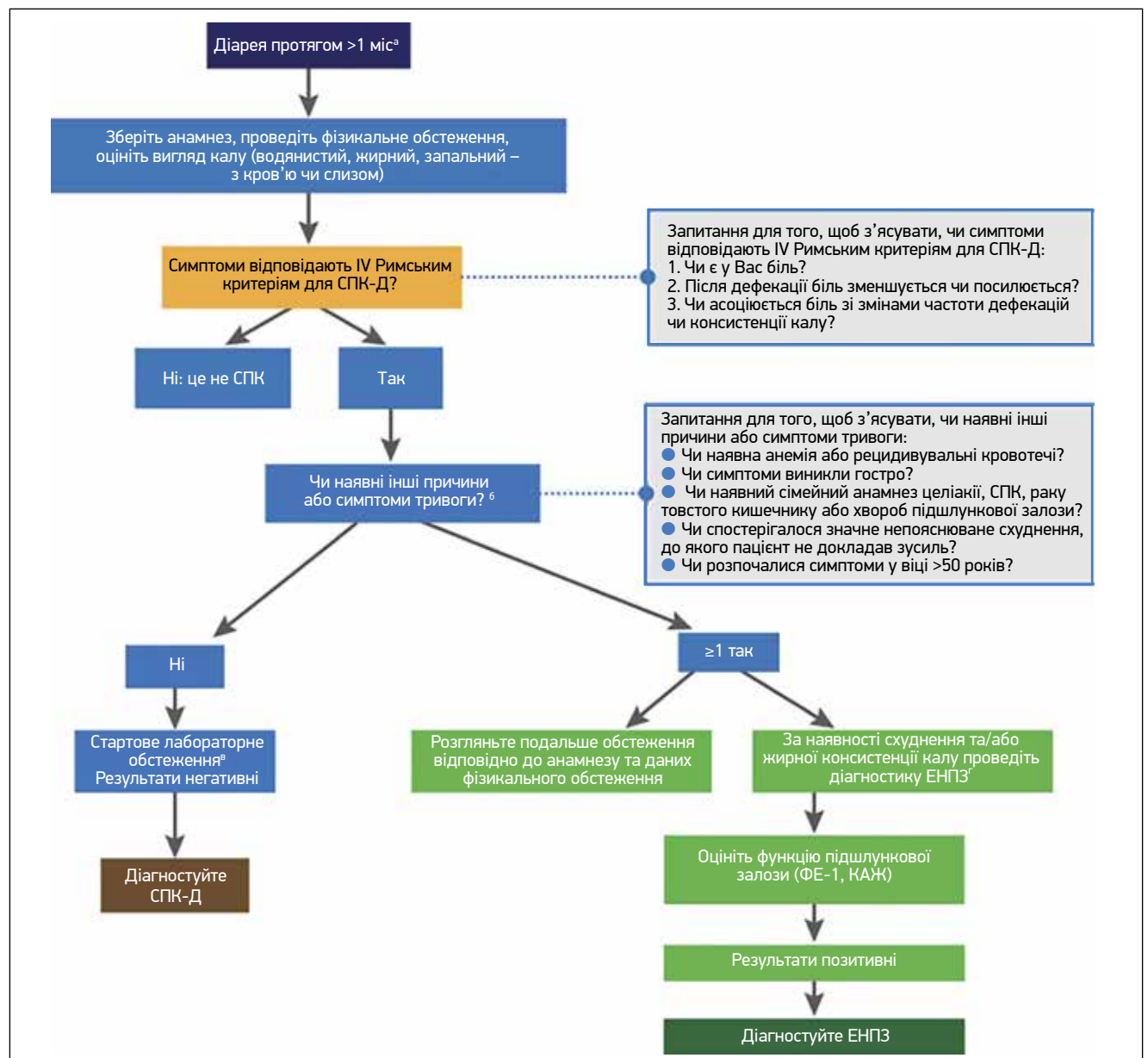


Рис. 2. Загальна стратегія диференційного діагнозу для пацієнтів із ХД: ЕНПЗ або СПК-Д?

Примітки: а – клінічний діагноз СПК вимагає наявності діареї протягом >2 міс; б – якщо наявний ≥1 симптом тривоги, може знадобитися подальше обстеження; в – розгорнутий аналіз крові, С-реактивний білок, фекальний кальпротектин або лактоферин, антитіла до транзглутамінази та загальні IgA; г – зазвичай за наявності хвороб підшлункової залози, хірургічних втручань на шлунку чи підшлунковій залозі, факторів ризику хвороб підшлункової залози (зложивання алкоголем, куріння).

та нутритивних дефіцитів (дефіцит жиророзчинних вітамінів, мікронутрієнтів, білків). Клінічна картина ЕНПЗ залежить від причини такого стану, виразності дефіциту ферментів, умісту жирів у раціоні, але зазвичай пацієнти повідомляють про жирний кашоподібний кал із неприємним запахом, здуття живота та схуднення.

В довгостроковій перспективі наслідками ЕНПЗ можуть бути саркопенія, остеопороз, переломи при незначних травмах, метаболічне захворювання кісток, підвищення ризику розвитку інфекцій та серцево-судинні захворювання.

ЕНПЗ слід виключити в пацієнтів із ХД за наявності таких характеристик: анамнез хвороб підшлункової залози (гострий, рецидивувальний або хронічний панкреатит; муковісцидоз; рак підшлункової залози; гострий некротизувальний панкреатит; ЦД), фактори ризику хвороб підшлункової залози (зложивання алкоголем та/або куріння), сімейний анамнез хвороб підшлункової залози (переважно хронічного панкреатиту чи раку), перенесених операцій у ділянці підшлункової залози або шлунка. Пацієнтів без анамнезу хвороб підшлункової залози слід обстежувати щодо ЕНПЗ лише в разі значущої клінічної підозри.

Таблиця. Диференційна діагностика ХД на основі характеристик калових мас

Водянисті	Жирні	Запальні
Осмотичні діареї: <ul style="list-style-type: none"> мальабсорбція вуглеводів целиакія вживання осмотичних проносних засобів 	Мальабсорбція або мальдигестія: <ul style="list-style-type: none"> целиакія синдром надмірного бактерійного росту в тонкому кишечнику лямбліоз хвороба Вілла неадекватна концентрація жовчних кислот у просвіті кишечника ЕНПЗ 	ЗЗК: <ul style="list-style-type: none"> сегментарний коліт, асоційований із дивертикулозом інфекційні хвороби Clostridium difficile інвазивні бактерійні інфекції інвазивні паразитарні інфекції ішемічний коліт променевий коліт лімфома
Секреторні діареї: <ul style="list-style-type: none"> мальабсорбція жовчних кислот мікроскопічний коліт ендокринопатії (ЦД, гіпертиреоз) прийом медикаментів 		
Функціональні діареї: <ul style="list-style-type: none"> СПК функціональна діарея 		

Встановлення діагнозу ЕНПЗ, яке нерідко є складним через відсутність точних тестів, надзвичайно важливе для уникнення ускладнень. Зазвичай діагностика потребує наявності певних симптомів, нутритивних маркерів і відповідних результатів неінвазивних тестів для визначення функції підшлункової залози, як-от коефіцієнт абсорбції жирів (КАЖ), фекальна еластаза-1 (ФЕ-1). Хоча для оцінки панкреатичної функції існують й інші обстеження, вони є або інвазивними (наприклад, ендоскопічна оцінка функції підшлункової залози), або недоступними в щоденній клінічній практиці (наприклад, дихальні тести з міченим вуглецем). Прямий секретин-холецистокініновий тест – найчутливіший аналіз для виявлення зменшення стимульованої панкреатичної секреції, однак він є інвазивним, дорогим і складним у виконанні та часозатратним, тому не використовується в клінічній практиці. Ендоскопічне визначення функції підшлункової залози було запропоновано як альтернативу секретин-холецистокініновому тесту, але в нього також є певні обмеження. Обидва обстеження застосовуються для функціональної діагностики хронічного панкреатиту у пацієнтів із незрозумілими результатами візуалізаційних обстежень, але вони не підходять для діагностики ЕНПЗ.

Золотим стандартом для діагностики ЕНПЗ є КАЖ, але цей тест вимагає від пацієнта дотримання спеціального раціону, який містить 100 г жирів на добу протягом 5 днів, а також збирання всіх калових мас за 3-5-й дні. Оскільки ця процедура складна у виконанні та неприємна для пацієнта, вона рідко використовується в клінічній практиці. Концентрація в калі еластази (панкреатоспецифічного ферменту) відображає кількість ферменту, який секретується підшлунковою залозою. Вміст ФЕ-1 у калі можна виміряти за допомогою імуноферментного аналізу невеликого зразка калових мас. Цей аналіз є простим і широкодоступним, тому найчастіше використовується для оцінки функції підшлункової залози.

У пацієнтів із ХД і високою імовірністю ЕНПЗ (наприклад, із раком головки підшлункової залози, тяжким хронічним кальцифікувальним панкреатитом, анамнезом хірургічного втручання на підшлунковій залозі – панкреатодуоденектомії, гастректомії) цінність функціональних обстежень обмежена; для встановлення діагнозу ЕНПЗ вони не обов'язкові. У хворих із ХД та низькою імовірністю ЕНПЗ (наприклад, в осіб без анамнезу панкреатичних хвороб чи операцій на підшлунковій залозі, без факторів ризику панкреатичних хвороб і без схуднення чи нутритивних дефіцитів) нормальний рівень ФЕ-1 дозволяє виключити ЕНПЗ, а низький – підтвердити. Однак нерідко зустрічаються хибнопозитивні результати, які утруднюють діагностику.

ЕНПЗ – органічний розлад, який може імітувати СПК. ЕНПЗ, встановлена за низькою концентрацією ФЕ-1, наявна в 5-6% пацієнтів, які відповідають Римським критеріям для СПК-Д, і в 4,6% хворих із неояснюваним болям у животі та/або діареєю, та/або СПК-Д. Однак слід зауважити, що низький рівень ФЕ-1 не дозволяє однозначно виключити СПК-Д.

Диференційна діагностика ХД

Для успішного лікування ключове значення має раннє та точне встановлення діагнозу. У пацієнта із ХД може бути наявний спектр симптомів, які свідчать про один із таких патологічних станів, як СПК-Д, ЕНПЗ, целиакія, синдром надмірного бактерійного росту в тонкому кишечнику, ЗЗК, інфекційні хвороби (наприклад, лямбліоз). Усі ці стани можуть зумовити діарею, біль у животі, здуття та метеоризм, тому для встановлення точного діагнозу у пацієнтів із ХД автори рекомендують чотирикоровий діагностичний процес.

Крок 1. Ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження

Діагностику варто розпочинати з ретельного збору анамнезу, а також проведення фізикального обстеження. Пацієнтів, які звертаються до лікаря з ХД, що триває ≥ 4 тиж, слід детально розпитати про симптоми та попередній анамнез діареї. Хоча клінічне визначення діареї передбачає наявність рідких або водянистих калових мас і випорожнень ≥ 3 рази/24 год, пацієнти нерідко використовують для позначення інші слова та поняття. Це підкреслює важливість максимального деталізованого анамнезу.

Для встановлення діагнозу ключове значення має визначення характеру калових мас, оскільки пацієнти із функціональним закрепом також можуть скаржитися на діарею через часті позиви до дефекації, але під час подальшого розпитування пацієнта можна виявити такі симптоми, як посилене натужування, відчуття неповного спорожнення кишечника, відчуття обструкції та проходження твердого калу.

Насамперед рекомендовано з'ясувати тип діареї. Водянистий характер калових мас може свідчити про СПК, целиакію, ендокринні захворювання чи зловживання проносними засобами, жирний – про мальабсорбцію/мальдигестію, а запальний – про інфекції або ЗЗК. Однак ці критерії не надають можливості дійти остаточного висновку.

Надалі потрібно виявити патерн діареї: чи є вона безперервною, рецидивувальною або пов'язаною із прийомами їжі (останнє може допомогти розрізнити секреторну та осмотичну діарею). Варто поставити запитання про час початку діареї, провокувальні фактори, об'єм калових мас і наявність у них домішок (кров, слиз, жир), а також з'ясувати, чи наявна діарея вночі, чи спостерігають невідкладні позиви до дефекації або нетримання калу. Паралельно слід розпитати хворого про інші шлунково-кишкові симптоми та скарги з боку інших систем, а також потенційні обтяжувальні фактори (дотримання дієти, стрес, прийом ліків).

Крок 2. Виявлення факторів ризику, ятрогенних чинників і попередніх діагнозів

Для виключення зовнішніх факторів ХД необхідно встановити, чи не подорожував пацієнт нещодавно до регіонів із високою поширеністю діарейних патогенів, як-от лямблії; чи не підлягав гастроінтестинальним хірургічним втручанням (видаленню жовчного міхура, ілеоцекальної резекції, шунтуванню шлунка за Roux-en-Y); чи не отримувив променеви терапії і чи не приймає препаратів, здатних провокувати діарею.

Підвищеним ризиком розвитку діареї можуть супроводжуватися хвороби печінки та панкреатобіліарної системи, новоутворення і системні захворювання (ендокринні, судинні чи імунологічні).

Крок 3. Виключення симптомів тривоги

Деякі клінічні ознаки можуть свідчити про серйозніші захворювання, зокрема раптовий початок у пацієнтів похилого віку, нічна діарея, тяжкі симптоми або їх погіршення, неояснюване схуднення, сімейний анамнез шлунково-кишкових чи системних захворювань, наявність крові в калі або неояснюваний залізодефіцит.

Крок 4. Початкове лабораторне обстеження

Діагностична стратегія має ґрунтуватися на даних анамнезу та фізикального обстеження. Якщо наявні симптоми тривоги, слід насамперед виключити найімовірніші причини. Наприклад, в осіб із ХД із жирними каловими масами, асоційованою із прийомом їжі, в поєднанні зі схудненням і дефіцитом жиророзчинних вітамінів насамперед слід виключити ЕНПЗ. Для цього найчастіше використовується визначення ФЕ-1, рівень якої < 200 мкг/г фекалій свідчить про нестачу ФЕ-1 і відображає низьку ферментну функцію

підшлункової залози, корелюючи із виробленням інших панкреатичних ферментів (ліпази, амілази та трипсину). Однак пацієнтам, які звертаються до лікаря із симптомами, схожими на функціональну діарею або СПК-Д, і не мають симптомів тривоги, в останніх рекомендаціях Американської гастроентерологічної асоціації та Американської колегії гастроентерології надано пораду провести скринінг на целиакію (антитіла до тканинної трансглутаминази класу IgA, загальні антитіла класу IgA), ЗЗК (фекальний кальпротектин або лактоферин чи С-реактивний білок), лямбліоз (у певних популяціях). Американська гастроентерологічна асоціація також пропонує обстежити цих осіб щодо діареї, спричиненої неадекватною концентрацією жовчних кислот у просвіті кишечника (за допомогою визначення вмісту жовчних кислот у фекаліях за 48-годинний період або сироваткового фактора росту фібробластів-19).

Алгоритм диференційної діагностики ХД: фокус на СПК-Д та ЕНПЗ

Авторами було запропоновано алгоритм диференціації СПК-Д та ЕНПЗ від інших діарейних синдромів (рис. 2).

Застосування цього алгоритму дозволяє мінімізувати кількість обстежень, зменшити витрати на охорону здоров'я за рахунок уникнення непотрібних аналізів, а також може допомогти у вчасному встановленні діагнозу та призначенні відповідного лікування. Алгоритм допомагає швидко та точно встановити діагноз СПК-Д; розпочинається із 3 запитань, що відповідають IV Римським критеріям: 1) чи є у Вас біль? 2) після дефекації біль зменшується або посилюється? 3) чи асоціюється біль зі змінами частоти дефекацій або консистенції калу? Якщо відповіді на ці 3 запитання є позитивними, а зазначені в алгоритмі симптоми тривоги відсутні, можна з точністю $\approx 97\%$ діагностувати СПК-Д. Якщо наявні симптоми тривоги та виникає підозра на ЕНПЗ, слід визначити нутритивні маркери і рівень ФЕ-1, а за відхилення цих показників від норми – провести візуалізаційне дослідження підшлункової залози. Якщо при останньому змін не виявляють, результат тесту на ФЕ-1, найімовірніше, є хибним; ЕНПЗ необхідно виключити, натомість необхідно розпочати пошук іншої причини ХД.

Обговорення

Діарея є поширеним, але складним розладом, який провокують численні етіологічні та патогенетичні чинники. Розрізнення різноманітних видів ХД може становити вагомим проблему, особливо у випадку співпадіння симптомів. Проблематичність диференційної діагностики доводить статистика щодо СПК-Д: у США залишаються недиагностованими до 75% випадків, які відповідають діагностичним критеріям цієї хвороби. Це викликає занепокоєння, оскільки СПК – найпоширеніша причина діареї; її можна досить точно діагностувати за допомогою декількох простих запитань та мінімальних обстежень.

Одним зі станів, які найчастіше плутають із СПК-Д, є ЕНПЗ. І навпаки, особам з ЕНПЗ нерідко встановлюють діагноз СПК-Д, тому автори цього огляду запропонували алгоритм, що допоможе диференціювати ці два захворювання. Цей алгоритм передбачає застосування нещодавно опублікованих рекомендацій Американської колегії гастроентерології та Американської гастроентерологічної асоціації. Застосування запропонованого простого алгоритму здатне допомогти лікарям-практикам у своєчасному встановленні діагнозу, а також зменшити кількість зайвих обстежень, запобігаючи в такий спосіб відтермінуванню належного лікування і сприяючи покращенню якості життя пацієнта.

ВІД РЕДАКЦІЇ

Хронічна діарея – дуже поширений розлад, що зустрічається у 3-6% популяції. Однією з важливих причин діареї є ЕНПЗ, частота якої в окремих підгрупах пацієнтів, як-от у хворих на хронічний панкреатит або муковісцидоз, досягає 90%. Наявність ЕНПЗ є абсолютним показанням до замісної терапії панкреатичними ферментами. Завдяки дуже високій безпеці ці препарати також можуть застосовуватися як емпірична терапія в пацієнтів із ХД.

Одним із найпопулярніших серед лікарів і пацієнтів України ферментних препаратів є Мезим® («Берлін-Хемі АГ», Німеччина). Мезим® успішно застосовується в лікуванні ЕНПЗ, яка супроводжується порушеннями травлення. Для лікарів особливо зручним є те, що Мезим® представлений у широкій лінійці доз і форм: Мезим® форте 10000 Од та Мезим® форте 20000 Од (кишковорозчинні таблетки), а також Мезим® капсули 10000 Од та Мезим® капсули 25000 Од (тверді капсули з кишковорозчинними таблетками). Це дозволяє підібрати оптимальний режим замісної ферментної терапії для кожного пацієнта.

Дозу Мезиму обирають на основі ступеня недостатності ферментної функції підшлункової залози, а тривалість застосування визначається лікарем індивідуально для кожного окремого випадку. У разі ЕНПЗ лікування Мезимом дає можливість досягти нормальної маси тіла та підтримувати її, нормалізувати частоту дефекацій і консистенцію калу, усунути стеаторею й абдомінальний біль. Усі форми Мезиму виготовлені зі свинячого панкреатину, що відповідає сучасним рекомендаціям і є найбільш фізіологічним. Ефективність і безпека Мезиму широко вивчені у вітчизняних та зарубіжних клінічних дослідженнях, а багатий досвід успішного використання цього препарату зробив назву «Мезим» практично синонімом слова «фермент».

Стаття друкється в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Darren B. Domínguez-Muñoz J.E. Differential Diagnosis of Chronic Diarrhea: An Algorithm to Distinguish Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea From Other Organic Gastrointestinal Diseases, With Special Focus on Exocrine Pancreatic Insufficiency. Journal of Clinical Gastroenterology 57 (7): p. 663-670, August 2023.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук

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



Міні-таблетки¹

Мезим[®] капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією¹ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

UA-Mez-13-2022-V1_visual затв. 23/12/2022

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**