



Доктор медичних наук, професор
Олена Хаустова



Актуальні питання психіатрії, наркології та клінічної психології

Читайте в рубриці **Невро, Психо** на сторінці **18**

Лікар-дієтолог
Оксана Скиталінська



Стрес у житті жінки: як втримати масу тіла, коли його заїдаєш?

Читайте на сторінці **25**

Доктор медичних наук, професор
Олена ТОВАЖНЯНЬСЬКА



Особливості ведення пацієнтів із торакалгією

Читайте в рубриці **Невро, Психо** на сторінці **22**

В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ НАБРЯКОВО-БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ¹⁻⁴:

- черепно-мозкових травмах
- мозкових інсультах
- травмах кінцівок, хребта та при остеохондрозі
- лікворно-венозних порушеннях при ХПМК*



Р.Л.: UA/2131/01/01 необмежений з 17.07.2019

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить есцинової солі 2,6-діаміногексанової кислоти у перерахуванні на 100 % речовину 1 мг; допоміжні речовини: етанол 96 %, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Вазопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ С05С Х.

Показання. У складі комплексної терапії набряків головного мозку травматичного, нетравматичного і постопераційного генезу, в тому числі з внутрішньочерепними крововиливами, підвищенням внутрішньочерепного тиску і явищами набряку-набухання. Набряки спинного мозку травматичного, нетравматичного, післяопераційного генезу. Лікворно-венозні порушення при хронічних порушеннях мозкового кровообігу (ХПМК) і вегетосудинній дистонії. Набряки м'яких тканин із залученням опорно-рухового апарату, що супроводжуються локальними розладами їх кровопостачання і больовим синдромом; набряково-больові синдроми

* ХПМК-хронічні порушення мозкового кровообігу

1. Проф. Дзяк Л.А. // Відкрите рандомізоване дослідження із вивчення ефективності препарату L-лізину есцинат, Корпорація «Артеріум», Україна, у пацієнтів з важкою ЧМТ з метою профілактики та лікування внутрішньочерепної гіпертензії / 2010 р., м. Київ.

2. Проф. Міщенко Т.С. // Відкрите рандомізоване дослідження із вивчення ефективності препарату L-лізину есцинат, Корпорація «Артеріум», Україна, в лікуванні лікворно-венозних порушень у пацієнтів з хронічною ішемією мозку / 2010 р., м. Харків.

3. Проф. Черній В.І. // Відкрите порівняльне дослідження ефективності та безпеки препаратів L-лізину есцинат та Тіоцетам, Корпорація «Артеріум», Україна, в комплексному лікуванні гострої церебральної недостатності, обумовленої гострим ішемічним інсультом або черепно-мозковою травмою на ранньому госпітальному етапі. / 2010 р., м. Донецьк.

4. Орос М.М., Грабар В.В., Дев'як О.Т., Орос М.М. Аналіз ефективності використання L-лізину есцинату при лікуванні дискогенної радикулопатії. МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ ТОМ 16, №2, 2020.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ L-лізину есцинат®, розчин для ін'єкцій. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Виробник АТ «Галичфарм» (Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 05.04.2024 р.

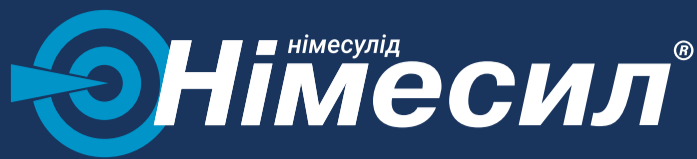
хребта, кінцівок; тяжкі порушення венозного кровообігу нижніх кінцівок при гострому тромбофлебіті, що супроводжуються набряково-запальним синдромом.

Протипоказання. Підвищена чутливість до есцинової солі 2,6-діаміногексанової кислоти та/або інших компонентів препарату; активне продовження кровотечі, що супроводжується нестабільною гемодинамікою; тяжкі порушення функції нирок; тяжкі порушення функції печінки.

Побічні реакції. При індивідуальній підвищеній чутливості до есцинату в окремих хворих можливі: алергічні реакції: шкірний висип (папульозний, петехіальний, еритематозний), свербіж, гіперемія шкіри, гіпертермія, кропив'янка, у поодиноких випадках – набряк Квінке, анафілактичний шок та інші побічні реакції (див. інструкцію для мед. застосування).

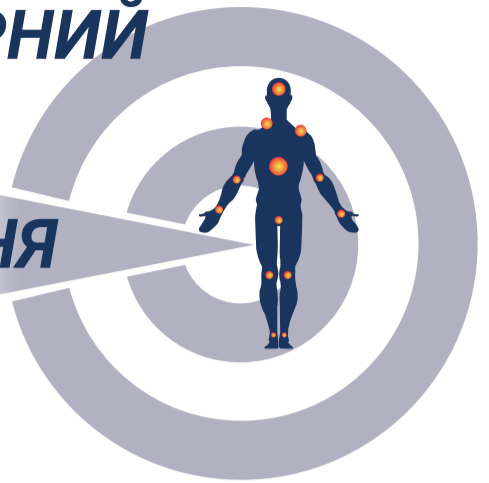
«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей
ARTERIUM



БАГАТОФАКТОРНИЙ МЕХАНІЗМ ДІЇ ДЛЯ ПОДОЛАННЯ РІЗНИХ ТИПІВ

БОЛЮ^{2*}



**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЄЮ ЛІКАРІВ¹



1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmExplorer™/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

2. Kress HG, et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):23-36.

* Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадапона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, Р.П. №UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

Код UA-NIM-03-2023-V1-print. Дата затвердження 29.05.2023.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Біль при риносинуситі: запитання та відповіді

Риносинусит (РС) є одним із найчастіших захворювань у первинній медичній практиці. Трьома найбільш чутливими й специфічними симптомами гострого РС є виділення з носа, закладеність носа, лицевий і головний біль. Неконтрольований гострий біль значно погіршує якість життя пацієнтів із РС: спричиняє психоемоційні розлади, знижує працездатність і соціальну активність, сприяє хронізації больового синдрому і збільшує вартість лікування. Отже, полегшення болю при РС є найпершим завданням лікаря.

? Чому виникає біль при РС?

➔ **Больовий синдром у разі РС має складну природу і є наслідком:**

- подразнення закінчень трійчастого нерва в слизовій оболонці пазух продуктами метаболізму мікроорганізмів і медіаторами запалення;
- підвищення тиску ексудату в просвіті пазухи при утрудненні відтоку.

Лицевий біль може бути зумовлений порушенням вентиляційної функції співусть приносних пазух. Це так званий вакуумний, або «ранковий», біль, що виникає внаслідок зниження тиску через резорбцію повітря. У низці випадків біль у ділянці верхньощелепної пазухи може мати ідіопатичний характер.

Риногенний головний біль запускається як через класичні механізми больових подразників, які сходяться на рівні ядра трійчастого нерва (тригеміноцеребральний комплекс), так і через активацію парасимпатичної петлі, що сприяє розширенню судин, а також внутрішньочерепному поширенню нейрогенного запалення.

? Який біль властивий РС?

Загалом для РС характерні тупий, постійний розпираючий лицевий біль, частіше в проекції ураженої пазухи, відчуття тяжкості, напруги. Іноді біль набуває пульсуючого характеру. Інтенсивність болю змінюється протягом доби, що пов'язано зі зміною умов відтоку з пазух залежно від положення голови.

➔ **Локалізація, характер, місцева та віддалена іррадіація болю при гострому РС залежать від топіки ураження приносних пазух:**

- для **гаймориту** характерний біль у ділянці щоки, ясен і зубів верхньої щелепи;
- при **фрониті** спостерігається розпираючий біль у лобній ділянці, що посилюється при русі очних яблук, нахилах голови вперед із відчуттям «припливу» до пазухи;
- при **етмоїдиті** «давлячий» біль локалізується в ділянці кореня носа, перенісся й внутрішнього кута ока;
- для **сфеноїдиту** характерною є проекція болю в ретроорбітальну ділянку, при цьому у хворого виникає відчуття «вдавлювання» ока.

➔ **Головний біль при РС має такі ознаки:**

- збіг виникнення з початком РС;
- значне посилення паралельно з наростанням тяжкості перебігу РС;
- посилення болю при тиску в ділянці проекції приносних пазух;
- локалізація болю на тій самій стороні при односторонньому РС.

? Що кажуть про полегшення болю при РС сучасні настанови?

Згідно з оновленими рекомендаціями Американської академії оториноларингології, хірургії голови та шиї (AAO-HNS), нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) у разі гострого РС призначають для полегшення симптомів і купірування больового синдрому, що дозволяє уникнути непотрібного застосування антибіотиків (Rosenfeld R.M. et al., 2015).

Відповідно до європейських настанов EPOS, у дорослих пацієнтів із вірусним та поствірусним гострим РС, тобто в переважній більшості випадків РС, для зменшення інтенсивності болю і дискомфорту рекомендовані анальгетики та НПЗП (клас рекомендації А, рівень доказів Ib) (Fokkens W.J. et al., 2020).

В Уніфікованому клінічному протоколі МОЗ «Гострий риносинусит» (2023) зазначено, що парацетамол може допомогти полегшити закладеність носа та ринорею, але не інші симптоми (включно з болем, загальним нездужанням, чханням і кашлем). Натомість НПЗП можуть допомогти послабити дискомфорт або

біль, зумовлені гострим вірусним РС (звичайною застудою). Наголошується, що призначення НПЗП належить до патогенетичного й симптоматичного лікування та є необхідним кроком з боку лікаря.

➔ **Метою призначення НПЗП у разі гострого РС є:**

- зменшення запалення слизової оболонки носа і придаткових пазух;
- купірування больового синдрому, який практично завжди супроводжує РС як вірусної, так і бактеріальної етіології;
- формування в пацієнта високого комплаєнсу і запобігання необґрунтованій антибіотикотерапії.

? Який НПЗП обрати для зменшення болю та запалення при РС?

Звичай НПЗП добре переносяться, проте в осіб із певними супутніми захворюваннями вони можуть спричинити ускладнення. Отже, важливо віддавати перевагу препаратам, за допомогою яких можна якнайшвидше й найефективніше, застосовуючи найнижчі дози, досягти необхідної протизапальної та знеболювальної дії.

Одним із найчастіше застосовуваних в отоларингологічній практиці НПЗП є німесулід. Це селективний НПЗП, що переважно блокує циклооксигеназу 2 типу (ЦОГ-2). Крім того, німесулід має інші механізми впливу на різні медіатори запалення: інгібує продукцію та вивільнення гістаміну, індукують NO-синтазу, інтерлейкін-6. Завдяки цим властивостям німесулід особливо ефективний у лікуванні гострого болю, пов'язаного із запаленням, як-от при РС (Kress H.G. et al., 2015).

У міжнародному дослідженні, в якому взяли участь 300 лікарів із європейських країн, оцінювали впізнаваність брендів протизапальних препаратів. Німесулід (Німесил®) не лише увійшов до трійки лідерів за цим показником, а й, на думку лікарів, був найефективнішим із найбезпечніших препаратів на ринку НПЗП (Tan et al., 2007).

Фармакокінетичні особливості німесуліду, швидка абсорбція та накопичення в тканинах відповідають головній місії цього лікарського засобу – швидкому полегшенню болю. Початок антигіпералгетичного ефекту після прийому німесуліду в стандартній дозі 100 мг спостерігається вже через 15 хв (Bianchi, Broggin, 2003). Ефективність і безпека німесуліду при численних запальних і больових синдромах, зокрема й у ЛОР-практиці, підтверджені в понад 200 клінічних дослідженнях (Kress H.G. et al., 2015).

Адекватна знеболювальна та протизапальна дія німесуліду при РС дає можливість запобігти необґрунтованому і неконтрольованому призначенню антибактеріальних препаратів, адже відомо, що переважна більшість випадків гострого РС зумовлена вірусами (Fokkens W.J. et al., 2020).

Поряд із потужною анальгетичною дією клінічно значимими перевагами німесуліду при РС є його здатність пригнічувати вивільнення з мастоцитів медіаторів запалення – гістаміну і лейкотрієну С4 (Casolaro V. et al., 1993), що, своєю чергою, зменшує ексудацію та набряк. Отже, забезпечується не лише симптоматична, а й патогенетична дія.

Шлунково-кишкові реакції, включаючи диспепсію й інші нетяжкі порушення, належать до найпоширеніших небажаних ефектів НПЗП. Водночас наявні докази свідчать, що німесулід порівняно з іншими НПЗП має кращу переносимість, особливо щодо гастроінтестинальних виразок, кровотеч і перфорації.

У численних експериментальних і клінічних дослідженнях було доведено, що німесулід асоціюється з дуже низькою частотою кровотеч із верхніх відділів гастроінтестинального тракту (Bjarnason et al., 2005; Van Streenbergen, Peeters, 1998). Сприятливий клінічний профіль гастроінтестинальної безпеки німесуліду також підтверджується даними детальних молекулярних і клітинних досліджень (Bjarnason et al., 2005).

Таким чином, сьогодні німесулід займає позицію одного з найбільш вдалих за співвідношенням ефективності/переносимості препаратів групи НПЗП, що виправдовує його широке використання у вигляді ефективного знеболювального засобу при РС.



На українському фармацевтичному ринку представлено кілька генериків німесуліду від різних виробників, що ускладнює вибір конкретного препарату. На жаль, прямі порівняння генериків, які могли б показати переваги того чи іншого фармакологічного продукту, в нашій країні майже не проводяться. Тому основними критеріями вибору конкретного препарату стають довіра до компанії-виробника, більш вдала лікарська форма і тривалий позитивний досвід застосування у вітчизняній клінічній практиці. Цим критеріям відповідає швидкокорозчинне саше Німесил® («Берлін-Хемі», Німеччина) – препарат, добре відомий українським лікарям як високоефективний і безпечний анальгетик.

? А як щодо болю при РС, пов'язаному з коронавірусом?

За даними МОЗ, у 2024 році COVID-19 остаточно переходить до розряду сезонних захворювань. Крім того, з початку пандемії змінилися симптоми захворювання: без ПЛР-тесту його практично неможливо відрізнити від звичайної застуди (тобто гострого вірусного РС).

Відповідно до італійського протоколу лікування COVID-19 у домашніх умовах, з огляду на високу частоту головного болю й інших больових синдромів у таких пацієнтів першою, ще до отримання результатів тестування, рекомендацією є призначення німесуліду, який, крім швидкої й потужної знеболювальної дії, чинить виражені протизапальні і антипіретичні ефекти (Consolaro E. et al., 2022). Експерти зазначають, що за умови призначення в рекомендованих добових дозах і впродовж рекомендованого періоду німесулід є дуже безпечним.

? Скільки має тривати терапія НПЗП при гострому РС?

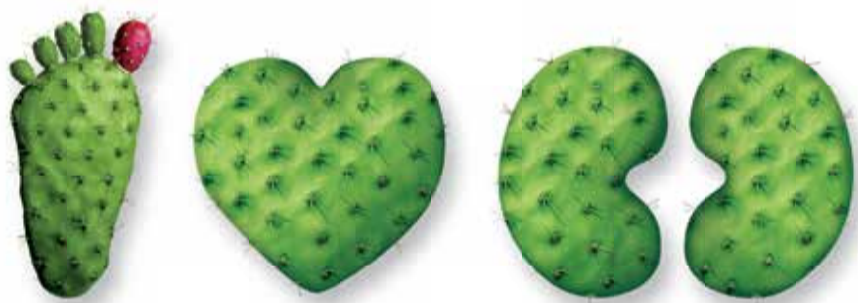
Оптимальна тривалість прийому НПЗП є необхідною умовою для досягнення адекватних протизапального та знеболювального ефектів. Необхідність курсового прийому НПЗП є патогенетично обґрунтованою.

Як відомо, виділяють три стадії запалення: альтерація, ексудація, проліферація. У разі запальних захворювань ЛОР-органів, зокрема РС, стадія альтерації – це приблизно перші 1-2 дні захворювання, коли на клітинному рівні відбувається пошкодження мітохондрій і лізосом, розвиваються гіпоксія й ацидоз. Друга стадія – ексудація – 2-3-й день захворювання, коли внаслідок збільшення проникності судинної стінки відбувається вихід рідкої частини крові, електrolітів і білків у тканини, що призводить до набряку слизових оболонок. Третя стадія – 4-5-й день – проліферація, під час якої завдяки активності фібробластів відбувається відновлення структури тканин.

Отже, з огляду на патогенез і тривалість гострої стадії запалення при РС, НПЗП (зокрема, німесулід) мають застосовуватися регулярно впродовж 5-10 днів. Короткий курс лікування або епізодичний прийом НПЗП (у режимі «за потреби») не забезпечує адекватних протизапального і знеболювального ефектів (Пухлік С.М., 2021).

Підготував **Нестор Буряк**

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

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



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

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрюю були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

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

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

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

UA_Adn_03_2022_V1_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

М. Такешита, А. Танака, Х. Йошида та ін., Японія

Протизапальний ефект фебуксостату при безсимптомній гіперурикемії: новий аналіз дослідження PRIZE

Запалення відіграє важливу роль у розвитку багатьох хронічних захворювань, зокрема атеросклерозу. Нещодавно було встановлено, що гіперурикемія спричиняє запалення ендотеліальних клітин судин, ендотеліальну дисфункцію та, зрештою, атеросклероз. Експериментальна робота Mizuno та співавт. (2019), у якій було продемонстровано здатність фебуксостату пригнічувати запальні цитокіни, привернула увагу дослідників до протизапальних ефектів уратзнижувальних препаратів. Кількість лейкоцитів – надійний маркер запалення, пов'язаний із різними кардіоваскулярними захворюваннями, як-от ішемічна хвороба серця; у багатьох попередніх дослідженнях його використовували для оцінки протизапального ефекту терапевтичного втручання. Мета нового аналізу дослідження PRIZE – вивчити вплив фебуксостату на кількість лейкоцитів у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією.

Методи

PRIZE – багатоцентрове рандомізоване дослідження тривалістю 24 міс, сплановане для оцінки впливу фебуксостату на різні судинні параметри. Пацієнтів віком ≥ 20 років із безсимптомною гіперурикемією (сироваткові рівні сечової кислоти (СК) $>7,0$ мг/дл) рандомізували для прийому фебуксостату чи нефармакологічного лікування гіперурикемії (контроль).

Упродовж дослідження всіх учасників консультували щодо зміни способу життя, включно з дієтою, обмеженням вживання алкоголю і фізичними вправами. Пацієнти групи фебуксостату починали лікування з дози 10 мг/день із підвищенням до 20 мг/день через 1 міс та 40 мг/день через 2 міс. За можливості через 3 міс дозу збільшували до 60 мг/день. У разі зниження сироваткового рівня СК $<2,0$ мг/дл дозу фебуксостату зменшували до 20 мг/день. Інше лікування, яке пацієнти приймали до включення в дослідження (антигіпертензивні, антитромбоцитарні, протидіабетичні, ліпідознижувальні препарати), залишалося незмінним.

Первинною кінцевою точкою були зміни кількості лейкоцитів протягом 24 міс терапії. Додатково оцінювали динаміку високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ) та середньої товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій.

Результати

В аналіз включили 444 пацієнтів (фебуксостат $n=223$, контроль $n=221$), для яких були наявні дані щодо кількості лейкоцитів до початку, через 12 та 24 міс лікування. За вихідними клініко-демографічними характеристиками групи терапії були добре збалансованими. 3-поміж супутніх захворювань більшість пацієнтів мали в анамнезі артеріальну гіпертензію, 60% – дисліпідемію, третина – атеросклеротичне кардіоваскулярне захворювання.

До початку лікування середня кількість лейкоцитів становила $6,19 \times 10^9$ /л у групі фебуксостату та $6,17 \times 10^9$ /л у групі контролю ($p=0,865$). Після 12 міс терапії цей показник був значно нижчим для фебуксостату порівняно з контролем: $5,92 \times 10^9$ /л vs $6,17 \times 10^9$ /л відповідно ($p=0,007$), і ця різниця зберігалася через 24 міс ($5,99 \times 10^9$ /л vs $6,22 \times 10^9$ /л відповідно; $p=0,023$) (рис.). У групі фебуксостату зниження кількості лейкоцитів порівняно з вихідним рівнем було статистично значущим в обох часових точках (12 міс $p=0,002$; 24 міс $p=0,026$), тоді як у контрольній групі суттєвих змін не було.

У підгрупах пацієнтів, сформованих за статтю, віком, супутніми захворюваннями, застосуванням статинів тощо, спостерігалася подібна тенденція до зниження кількості лейкоцитів при лікуванні фебуксостатом. Єдиним виключенням були підгрупи з різним індексом маси тіла (ІМТ): вираженіший ефект фебуксостату на лейкоцити

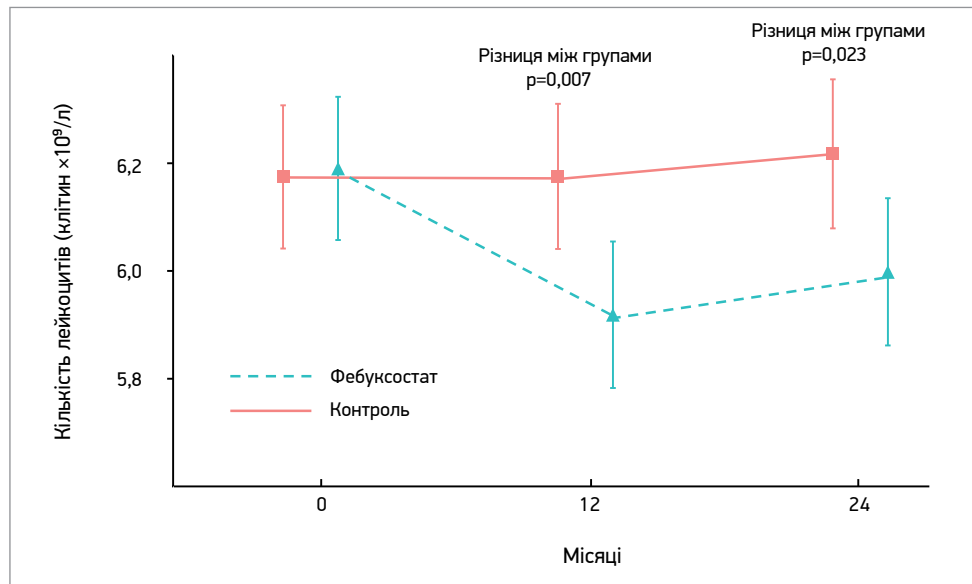


Рис. Зміни кількості лейкоцитів у групі фебуксостату та в контрольній групі

відзначили в осіб з ІМТ <25 кг/м² порівняно з пацієнтами з надмірною вагою чи ожирінням. Зміни кількості лейкоцитів упродовж лікування були пов'язані зі змінами вчСРБ ($p=0,038$), але не з ТІМ.

Обговорення

Новий аналіз дослідження PRIZE показав, що в пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією фебуксостат помірно, але значимо знижував кількість лейкоцитів після 12 та 24 міс застосування, що супроводжувалося відповідними змінами рівня вчСРБ. Отримані дані відображають протизапальний ефект препарату в клінічних умовах.

Запалення тісно залучене в патогенез атеросклерозу й кардіоваскулярних захворювань. Останнім часом різні препарати, приміром статини, розглядаються як перспективні завдяки їхнім плейотропним протизапальним ефектам. У нещодавніх

дослідженнях CANTOS і COLCOT канакинумаб (моноклональне антитіло до інтерлейкіну-1 β) і колхіцин, застосовані на тлі статинів, знижували ризик кардіоваскулярних подій. Що стосується уратзнижувальної терапії, то алопуринол не продемонстрував чіткої користі щодо ризику атеросклеротичних захворювань.

Відомо, що СК, яка поглинається адипоцитами й ендотеліальними клітинами судин, активує НАДФН-оксидазу, спричиняючи тим самим підвищення внутрішньоклітинних рівнів активних форм кисню. Своєю чергою, окислювальний стрес сприяє розвитку метаболічного синдрому й атеросклерозу. Отже, автори припустили, що фебуксостат може чинити протизапальний ефект завдяки зниженню сироваткових рівнів СК. Однак у дослідженні PRIZE не було зафіксовано кореляції між змінами СК і кількістю лейкоцитів, а отже, протизапальний ефект фебуксостату проявлявся незалежно від його уратзнижувальної дії.

У попередніх дослідженнях кількість лейкоцитів асоціювалася з прогресуванням атеросклерозу. У дослідженні PRIZE зв'язку між зміною лейкоцитів та ТІМ не спостерігали, що, імовірно, зумовлено відносно не тривалим періодом спостереження.

Інгібітори ксантиоксидази з пуриновим скелетом, як-от алопуринол, пригнічують синтез нуклеїнових кислот і через це можуть спричинити мієлосупресію. Натомість молекула фебуксостату не містить пуринового скелета. У дослідженні PRIZE жодного випадку панцитопенії як побічного ефекту не відзначено. Загалом це свідчить, що зниження кількості лейкоцитів при лікуванні фебуксостатом не пов'язане з мієлосупресією.

Висновки

У пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією лікування фебуксостатом протягом 24 міс забезпечило помірне, але значне зниження кількості лейкоцитів, що відображає протизапальну дію препарату в клінічних умовах. Необхідні подальші дослідження з довшим періодом спостереження і в різних популяціях пацієнтів для оцінки значимості цього плейотропного ефекту фебуксостату, зокрема щодо сповільнення атеросклерозу, профілактики кардіоваскулярних захворювань та інших патологій, пов'язаних із хронічним запаленням.

Стаття друкується в скороченні.

Takeshita M., Tanaka A., Yoshida H. et al. Effect of the Xanthine Oxidase Inhibitor, Febuxostat, on WBC Count in Asymptomatic Hyperuricemia: Subanalysis of the Randomized PRIZE Study.

J Atheroscler Thromb. 2024 Jan 13.

doi: 10.5551/jat.64574. Online ahead of print.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

ВІД РЕДАКЦІЇ

Хронічне субклінічне запалення часто характеризується відсутністю явних симптомів, але при цьому може мати значний негативний вплив на загальний стан здоров'я, ризик розвитку і прогресування різноманітних захворювань. Крім атеросклерозу, який вивчали автори PRIZE, це метаболічний синдром, діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, злоякісні новоутворення, нейродегенеративні захворювання тощо. Відносно новий термін *inflammaging* (від англ. *inflammation* – запалення та *aging* – старіння) описує феномен, за якого хронічне низькорівневе запалення може непомітно впливати на організм, поступово призводячи до «зношування» органів і тканин, прискореного старіння та розвитку вікових захворювань.

Стратегії впливу на субклінічне запалення включають здорове харчування, зокрема дієти, багаті на антиоксиданти, регулярні фізичні вправи, достатній сон, управління стресом, відмову від шкідливих звичок, як-от куріння. Також вивчають потенціал фармакологічних засобів для зменшення хронічного запалення. 3-поміж найдослідженіших препаратів – статини, які зменшують запалення судинної стінки шляхом пригнічення внутрішньоклітинного утворення ізопреноїдів, і метформін, котрий інгібує ядерний фактор каппа В, фактор некрозу пухлини, каспази й інші запальні цитокіни.

У дослідженні PRIZE уперше отримано клінічні докази протизапального ефекту фебуксостату в пацієнтів із гіперурикемією, механізм якого вочевидь не пов'язаний з уратзнижувальною активністю препарату. Цей ефект є м'яким, тому, імовірно, отримати чітку клінічну користь можна за умови тривалого застосування. Утім, пацієнти із гіперурикемією і подагрою, яким показаний фебуксостат, у будь-якому разі зазвичай потребують пожиттєвої уратзнижувальної терапії.

Фебуксостат тривалий час розглядали як альтернативу алопуринолу, як препарат другої лінії, однак сьогодні ця позиція переглядається. Останні британські настанови (NICE, 2022) вже радять призначати фебуксостат як препарат першої лінії, оскільки він потребує менше кроків титрування і має вищу ефективність, ніж алопуринол. Як зазначають експерти NICE, «рекомендація використовувати фебуксостат у першій лінії терапії заохочуватиме до уратзнижувальної терапії та підвищить частку пацієнтів, які досягають цільового рівня сечової кислоти».

Продемонстрований протизапальний ефект фебуксостату є додатковим аргументом для призначення фебуксостату як уратзнижувального препарату першого вибору. Крім того, він, принаймні частково, може пояснювати результати дослідження FREED за участі пацієнтів із гіперурикемією без подагри, в якому фебуксостат значно знижував смертність, ризик церебральних, кардіоваскулярних і ниркових подій.

Діагностика та лікування когнітивних розладів

Проблема когнітивних розладів є однією з найважливіших у сучасній клінічній медицині.

Це зумовлено не тільки збільшенням частки людей старшого віку серед населення, а й посиленням ролі стресу та інших патогенетичних чинників.

У березні відбувся семінар «Академія сімейного лікаря. Біль у грудній клітці. Алгоритм дій сімейного лікаря та перенаправлення до профільного спеціаліста», у якому взяли участь провідні вітчизняні науковці та фахівці різних галузей. У рамках заходу професор кафедри військової терапії Української військово-медичної академії Міністерства оборони України, кандидат медичних наук Мар'яна Миколаївна Селюк представила доповідь «Війна та когнітивні порушення. Причина чи наслідок? Як вирішити проблему?».

Подасмо огляд цієї доповіді у форматі «запитання – відповідь».



M.M. Селюк

Наскільки актуально є на сьогодні проблема когнітивних розладів? Які причини зумовлюють їхню появу?

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2017), кількість пацієнтів із деменцією становила 47,5 млн. За прогнозами, станом на 2030 р. цей показник збільшиться в 1,6 раза, тобто до 75,6 млн. Зі збільшенням віку на кожні 5 років поширеність деменції подвоюється.

Сьогодні порушення когнітивних функцій є головною причиною інвалідизації населення. За результатами масштабного дослідження, психоневрологічні розлади посідають перше місце серед інших причин в осіб з інвалідністю.

У 40-річному віці когнітивна швидкість знижується на ~20%, у 80-річному – на 40-60%.

До причин когнітивних розладів належать нейродегенеративні захворювання (хвороби Альцгеймера, Паркінсона тощо), судинні захворювання головного мозку, змішані (судинно-дегенеративні) когнітивні порушення, нейроінфекції (у т. ч. СНІД), наслідки черепно-мозкової травми, нормотензивна (резорбтивна) гідроцефалія, новоутворення, метаболічні порушення та інтоксикації, психіатричні розлади, автоімунні захворювання, наслідки прийому лікарських препаратів, генетичні дефіцитарні захворювання, аутизм, захворювання поліетіологічної природи, неспецифічна деменція.

Фактори ризику помірних когнітивних порушень – вік >45 років, стрес, захворювання серцево-судинної системи, метаболічні захворювання, відсутність постійних розумових занять, наявність артеріальної гіпертензії (АГ). Остання підвищує ризик розвитку деменції у 4-5 разів в осіб, які не лікувалися гіпотензивними засобами; підвищення артеріального тиску (АТ) на 10 мм рт. ст. збільшує ризик розвитку когнітивних порушень на 40%; найбільший ризик виникнення деменції спостерігається в осіб із систолічною гіпертензією й алелем аполіпопротеїну Е4 (АроЕ4) (Launer et al., 1993, 2000).

АГ є основним фактором ризику не лише гострих цереброваскулярних подій, як-от ішемічний інсульт, внутрішньочерепні крововиливи та транзиторна ішемічна атака, а й хронічних і безсимптомних або малосимптомних уражень головного мозку, що зрештою може зумовити деменцію. Водночас низка дослідників припускає, що розвиток деменції здебільшого пов'язаний з низкими рівнями АТ, особливо в осіб літнього та старечого віку. Так, J.R. Mahoney та співавтор. (2010) виявили, що особи віком >70 років із нижчим систолічним АТ (САТ) продемонстрували гірші результати когнітивних функцій, ніж особи з нормальним і дещо підвищеним АТ. Також у жителів Австралії,

середній вік яких становив 101 рік, низький САТ і низький пульсовий тиск асоціювалися з гіршим когнітивним та функціональним статусом (Richmond R. et al., 2011).

Легкий когнітивний розлад може бути наслідком інших супутніх захворювань і системних порушень, як-от ендокринні хвороби, обструктивні захворювання легень, колаєнози, васкуліти, погане харчування, вітамінна недостатність тощо, неврологічна патологія, пухлини мозку, метастатичні ураження мозку, менінгоенцефаліт (сифілітичний, герпетичний, спричинений ВІЛ-інфекцією тощо), метаболічні розлади (хронічна ниркова та печінкова недостатність) унаслідок вживання медикаментів (седативних середників, препаратів літію, гіпотензивних засобів, анагетиків, транквілізаторів, антидепресантів тощо), проявом інших психічних порушень. При цукровому діабеті 2 типу ризик розвитку когнітивних порушень зростає в 1,9 раза, в пацієнтів, які отримують інсулін, – у 4,3 раза.

За патології нирок зниження швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв підвищує розвиток деменції на 37%. У 87% хворих на гемодіалізі розвиваються когнітивні порушення (Murray, 2006).

Які порушення лежать в основі патогенезу когнітивних розладів?

До таких порушень належать нейрометаболічні (ослаблення біоенергетичних процесів у нейронах, активація процесів вільнорадикального окиснення, порушень функцій нейрональних мембран), нейромедіаторні у вигляді дисбалансу ГАМК-, холін-, катехоламін- і серотонінергічних систем (насамперед ослаблення холін- та ГАМК-ергічних систем, відповідальних за функцію пам'яті й пізнавальні процеси), судинні (церебральний атеросклероз, судинні спастичні реакції, активація процесів тромбоутворення).

Які клінічні ознаки порушення когнітивних функцій? У чому полягає діагностика когнітивних розладів?

Початкові прояви когнітивних розладів – порушення уваги, виконавчих функцій, швидкості опрацювання матеріалу. Пізніше порушується пам'ять.

Для оцінки тяжкості захворювання враховується вираженість соціальної дезадаптації:

- 1 стадія – складності виникають при психоемоційних перенавантаженнях;
- 2 стадія потребує допомоги в звичайних умовах;
- 3 стадія – через когнітивний дефект і нездатність здійснювати прості функції потребує постійної допомоги.

Сьогодні (особливо в умовах війни) в пацієнтів часто спостерігаються такі наслідки когнітивних порушень, як зниження розуміння безпеки та ризиків, труднощі з користуванням грошима чи оплатою рахунків, ухваленням рішень, проблема з виконанням завдань, що мають декілька етапів.

Рання діагностика когнітивних порушень передбачає визначення діагностичних критеріїв синдрому помірних когнітивних порушень, до яких належать наявність когнітивних порушень за словами самого пацієнта або його найближчого оточення (останнє переважніше), ознаки погіршення когнітивних здібностей порівняно з індивідуальною нормою для цього індивідуума, яке відбулося нещодавно, об'єктивні свідчення когнітивних порушень, отримані за допомогою нейропсихологічних тестів. Для синдрому помірних когнітивних порушень характерна відсутність порушень звичних для пацієнта форм повсякденної активності (при цьому можуть бути труднощі в складних видах діяльності), а також деменції.

Здатність до запам'ятовування, відтворення слів і малюнків, впізнавання образів, вирішення інтелектуальних завдань дозволяють оцінити різні тести й проби. Для скринінгу в повсякденній клінічній практиці використовують стислі когнітивні скринінгові тести, як-от Mini Mental State Examination (MMSE) або новий Монреальський тест.

Як лікувати когнітивні розлади? Які сьогодні існують ефективні засоби для покращення когнітивних функцій?

Метою терапії когнітивних розладів є поліпшення прогнозу захворювання, мозкового кровообігу (вплив на судини головного мозку та реологічні властивості крові), нормалізація синтезу АТФ, зменшення оксидативного стресу, покращення якості життя пацієнтів.

Сьогодні перевіреним часом препаратом для лікування когнітивних порушень, який суттєво впливає на стан здоров'я і виживання хворих, є Кавінтон. Активна речовина – вінпоцетин. Уперше його виділили із рослини в 1975 р. угорський хімік Чабант Сантай. Вінпоцетин синтезується з вінкаміну (алколоїду барвінку малого), синтетичний препарат почали виробляти в 1978 р. (фармацевтична компанія «Гедеон Ріхтер», Угорщина).

Препарат Кавінтон чинить пряму вазодилатувальну та спазмолітичну дію на судини головного мозку. В умовах ішемії та гіпоксії не спричиняє т. зв. синдрому обкрадання. Препарат селективно збільшує і стабілізує мозковий кровоток без суттєвого впливу на центральну гемодинаміку (інгібує захоплення аденозини, зумовлює вазодилатацію, підвищує внутрішньоклітинний рівень цГМФ у гладкій мускулатурі судинної стінки, збільшує здатність еритроцитів до деформації).

Кавінтону притаманна нейропротекторна (блокує Са- та Na-канали, посилює захоплення глутамату, гальмує рецептори НМОА, АМФА, а також деполіаризацію нейрона), антиоксидантна дія (пригнічує утворення вільних радикалів, перекисне окислення ліпідів, зменшує окислювальний стрес за ішемії, синтез ендогенного пероксиду). Також препарат стимулює церебральний метаболізм (покращує метаболізм глюкози, активує енергетичний обмін нейронів, підвищує внутрішньоклітинний рівень цАМФ).

Дослідження результатів лікування Кавінтоном пацієнтів із когнітивними порушеннями показали покращення виконання нейропсихологічних тестів і переваги тривалого лікування порівняно з короткостроковим. Водночас на фМРТ виявлено розширення та підсилення активації зон, що відповідають за когнітивні функції (скронева й потилична ділянки, а також парамедіально в зоні проекції асоціативних зв'язків півкулі). Дослідження з оцінки безпеки, які включали дані про десятки тисяч пацієнтів, продемонстрували, що Кавінтон є безпечним препаратом; навіть ті небажані ефекти, що виникали найчастіше, реєструвалися із частотою <1%.

Препарат рекомендовано призначати для запобігання когнітивним порушенням, поновлення когнітивної функції пацієнтам з АГ, ішемічною хворобою серця, з метою уникнення появи порушення ритму, серцевої недостатності на тлі адекватної базової терапії. Крім того, Кавінтон рекомендовано застосовувати хворим зі скаргами на зниження розумової активності, порушення пам'яті, концентрації уваги, шум у вухах, пацієнтам, котрим притаманні стресові ситуації, особам літнього віку, хворим віком >35 років, що мають надмірне розумове навантаження.

Підготував **Олександр Соловій**

Оригінальний препарат

Кавінтон

Форте

Думай про майбутнє:
зберігай ясність
мислення

30 мг на добу
Кавінтону Форте
покращують
когнітивні функції
пацієнтів
з артеріальною
гіпертензією
за шкалою MMSE¹



Коротка інструкція для медичного застосування препарату

Склад. Діюча речовина: вінпоцетин; 1 таблетка містить 10 мг вінпоцетину. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакогруппа.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Вінпоцетин. Код АТХ N06B X18. **Показання.** Неврологія. Для лікування різних форм цереброваскулярної патології: стани після перенесеного порушення мозкового кровообігу (інсульту), вертебробазиллярної недостатності, судинної деменції, церебрального атеросклерозу, посттравматичної і гіпертонічної енцефалопатії. Сприяє зменшенню психічної і неврологічної симптоматики при цереброваскулярній патології. Офтальмологія. Для лікування хронічної судинної патології судинної оболонки ока та сітківки. Оториноларингологія. Для лікування старечої тугоухості перцептивного типу, хвороби Меньєра та шуму у вухах. **Протипоказання.** Вагітність, період годування груддю. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Застосування препарату дітям протипоказано (через відсутність даних відповідних клінічних досліджень). **Побічні реакції.** Кавінтон Форте є безпечним препаратом, що було підтверджено дослідженнями з оцінки безпеки, які включали дані про десятки тисяч пацієнтів і продемонстрували, що навіть ті небажані ефекти, які виникали найчастіше, реєструвалися з частотою менше 1%. Нечасто виникають (≥ 1/1000 – < 1/100) гіперлокестеринемія, головний біль, вертиго, артеріальна гіпертензія, дискомфорт у животі, сухість у роті, нудота, зниження артеріального тиску. **Упаковка.** По 15 таблеток у блистері. 2 або 6 блистерів у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер». Р.п.: No UA/4854/01/01, Наказ МОЗ України No 938 від 14.05.2021.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

1. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):129-98.

GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Ріхтер» в Україні: 01054, м. Київ, вул. Олександра Кониського, 17-Б. Тел.: (044) 389-390 (-51), факс: (044) 389-39-52. E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»»^{©®}

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, керівник лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, генеральний директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, академік НАН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д.ф.н., професор, академік НАН України

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»»^{©®}

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами**В'ячеслав Килимчук**
Галина Теркун
Зоя МаймескулЛітературне редагування / коректура:
Анастасія Божко
Ірина КолесникДизайн/верстка:
Юлія Фітисова
Олена Дудко
Наталія Дехтяр-ДігузоваРедакція zu@health-ua.com
Відділ реклами та маркетингу zoya@health-ua.com
..... artemenko@health-ua.comВідділ передплати..... podpiska@health-ua.com

Адреса для листування

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

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

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку: квітень 2024 р.

Замовлення № 1184520 Тираж 28 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ЗМІСТ



НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Діагностика та лікування когнітивних розладів

М.М. Селюк 6

Кардіоваскулярна безпека під час лікування

нестероїдними протизапальними препаратами:

збалансований підхід 14-15

Буспірон: лікування тривоги, аугментація

лікування депресії та інші поля для застосування 17

Актуальні питання психіатрії, наркології та клінічної психології

В.Д. Мішиєв, С.М. Мороз, О.О. Хаустова та ін..... 18-19

Особливості ведення пацієнтів із торакалгією

О.Л. Товажнянська 22-23

Активна розумова діяльність в умовах сьогодення:

нутритивний підхід для збереження когнітивного

та фізичного здоров'я 24

Сучасне лікування негативних симптомів

при шизофренії

Н.О. Марута, С.В. Корж 28

Що краще при постстресовій тривожності

та безсонні – комбінація пасифлори

з мелатоніном чи з 5-НТР?

О.С. Чабан 30-31

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Біль при риносинуситі: запитання та відповіді 3

Біль у горлі: сучасне мистецтво лікування

В.В. Кіщук 38

РЕВМАТОЛОГІЯ

Протизапальний ефект фебуксостату

при безсимптомній гіперурикемії:

новий аналіз дослідження PRIZE

М. Такешита, А. Танака, Х. Йошида та ін. 5

Погляди на терапію глюкокортикоїдами

в ревматології: епоха конвергенції

F. Buttgereit..... 45-47

ЗМІСТ

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Оцінка ефективності препарату Новірин Форте в пацієнтів із тривалим COVID за реактивації вірусу герпесу 6 типу С.О. Зубченко, О.М. Надіжко.....	11
--	----

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ.....	9
-----------------	---

Новини світової медицини.....	23, 41
-------------------------------	--------

Карипразин демонструє ефективність у лікуванні подвійного розладу.....	29
--	----

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Бенфотіамін: фокус на терапевтичний потенціал Н.М. Жердьова.....	20-21
---	-------

Стрес у житті жінки: як втримати масу тіла, коли його заїдаєш? О.В. Скиталінська.....	25, 27
--	--------

Психосоматичні розлади на тлі емоційного виснаження М.М. Орос.....	26
---	----

Застосування препаратів кальцію і кальцифікація судин: чи є зв'язок?.....	48
---	----

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Основні ліки BOO3 та AwaRe.....	32-33
---------------------------------	-------

Де нові антибіотики?.....	34-35
---------------------------	-------

Світ не бачив нового класу диво-ліків уже 40 років

АЛЕРГОЛОГІЯ

Алгоритм діагностики та лікування пацієнта з алергічним ринітом І.В. Гогунська.....	36-37
--	-------

Розбір клінічного випадку

Інгібітори лейкотрієнових рецепторів у лікуванні бронхіальної астми та інших алергічних захворювань С.В. Зайков.....	40-41
---	-------

2024

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

21-23 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VII спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:

Інформаційні партнери:

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: ГАЛ-ЕКСПО® АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

НОВИНИ МОЗ

МОЗ продовжує підсилювати українські лікарні для роботи за умов можливих блекаутів

Триває робота над оснащенням українських лікарень енергетичним обладнанням, щоби зробити їх стійкішими до можливих відключень електрики та роботи в умовах потенційних блекаутів. Зараз українські медзаклади забезпечені 11 139 генераторами для безперебійного електроживлення. У разі аварійних відключень світла енергетичне обладнання спрацюватиме та постачатиме напругу в мережу, тож лікарні працюватимуть, а медики надаватимуть медичну допомогу пацієнтам. Крім того, в Україні активно продовжують впроваджувати й інші рішення. Зокрема, йдеться про оснащення лікарень альтернативним екологічним джерелом електроенергії – сонячними панелями й акумуляторами, які допомагатимуть медзакладам функціонувати за критичних ситуацій.

Наразі вже понад 60 українських закладів охорони здоров'я мають сонячні станції з панелями, значна частина з них – з акумуляторами, які накопичують енергію. Вони встановлені коштом різноманітних програм, благодійних фондів, урядів інших країн тощо. Такі рішення наразі в процесі реалізації завдяки співпраці Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України з програмою Європейського енергетичного товариства «Промінь надії», Міністерством енергетики України, урядами Японії та Хорватії, Комітетом Верховної Ради України з питань енергетики та ЖКГ та компанією «Нафтогаз». Також до процесу долучені благодійні та громадські організації, зокрема Energy Act for Ukraine, Еко клуб, Асоціація сонячної енергетики України тощо.

Багато керівників лікарень та органів місцевого самоврядування самостійно працюють над створенням умов для стабільної роботи медзакладів у разі надзвичайних ситуацій. Завдяки такому підсилению, навіть за умов аварійних відключень світла чи повних блекаутів, лікарні функціонуватимуть й оперативно надаватимуть медичну допомогу пацієнтам.

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

Новірин

інозин пранобекс



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



На ринку з
2013 року



1925

Італійська субстанція:
якість, ефективність, безпека!



Перший вітчизняний інозин
пранобекс з доказовою базою*



Подвійна дія: пряма протівірусна
та імуномодулююча



Зручні форми застосування:
таблетки та сироп



Дозволений до застосування
віком від 1 року**



* НОВІРИН



НОВІРИН СИРОП

** Див. інструкцію для медичного застосування лікарських засобів Новірин, Новірин Форте та Новірин сироп.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/12436/01/01, №UA/12436/01/02 з 12.04.2017 та №UA/19674/01/01 з 21.06.2023

Вірусам немає місця з ним!



С.О. Зубченко, д.м.н., професор, О.М. Надійко, асистент, кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Оцінка ефективності препарату Новірин Форте в пацієнтів із тривалим COVID за реактивації вірусу герпесу 6 типу



С.О. Зубченко

SARS-CoV-2 виявився непересічним респіраторним вірусом і спричинив пандемію, яка тривала із 2019 по 2023 рік. Проте вплив цієї інфекції на імунну систему (ІС) людини не обмежується активацією фізіологічних механізмів противірусного захисту. Вірус здатний надмірно активувати ІС, зумовлюючи загрозливе ускладнення – т. зв. цитокіновий шторм, спричинити тяжку вірусну пневмонію, розвиток автоімунного синдрому, впливати на систему коагуляції тощо.

Ця інфекція ініціювала виникнення нової патології, зокрема синдрому мультисистемного запалення в дітей та численних ускладнень. За допомогою аналізу показників стану ІС пацієнтів із COVID-19 констатовано пригнічення клітинної природженої (NK-клітини) та набутої ланки ІС (Т-лімфоцити), що є підґрунтям активації внутрішньоклітинної інфекції. Важливо зауважити, що ≈30% осіб, котрі перенесли COVID-19, незалежно від ступеня тяжкості (в т. ч. безсимптомно), скаржаться на втому, порушення сну, когнітивні розлади, головний біль, субфебрилітет, висипи на шкірі, міалгію, артралгію, тахікардію тощо, які тривають ≥12 тиж після перенесеної інфекції та не пояснюються альтернативним діагнозом. Такий стан у літературі отримав назву пост-COVID-19 (або тривалий COVID).

Основними причинами формування тривалого COVID вважаються стійкість вірусу (тривалість та інтенсивність реплікації SARS-CoV-2), реактивація латентних вірусів, суперантигенна активація ІС унаслідок перенесеної інфекції SARS-CoV-2, порушення мікробіому кишечника, множинні ураження тканин, автоімунні порушення.

Високий рівень інфікованості дорослих осіб HHV6, EBV (>80%) дозволяє говорити про «тиху епідемію» людства, а тригерами реактивації є хвороби та інфекції, що спричиняють імуносупресію, зокрема SARS-CoV-2.

Чому саме реактивація HHV6 та EBV зумовлює стурбованість фахівців? Ці віруси належать до імунотропних і нейротропних інфекцій, здатних спричинити дисрегуляцію ІС, формування імунопатологічних синдромів, провокувати нейрозапальні зміни. Ці віруси в активній фазі можуть сприяти формуванню лімфопроліферативного синдрому, автоімунних, алергічних, онкологічних хвороб, синдрому хронічної втоми тощо. Крім того, вивчення механізмів впливу цих герпесвірусів (імунотропність, нейротропність) на ІС людини із твердою впевненістю дозволяє зарахувати пацієнтів із реактивацією та носійством HHV6, EBV до категорії імунокомпроментованих осіб. Відомі такі імунотропні властивості HHV-6: спричиняє дисрегуляцію імунної відповіді через вплив на диференціювання моноцитів у дендритні клітини; інфікує та зумовлює лізис CD8⁺-лімфоцитів, NK-клітин; спричиняє перевищення CD4⁺ Т-лімфоцитів шляхом прямого інфікування та індукції апоптозу; пригнічує процес автофагії для уникнення елімінації HHV-6 і збереження пожиттєвої персистенції; пригнічує автофагію в астроцитах, а також первинних нейронах, інфікованих HHV-6, сприяє формуванню нейрозапалення і хвороби Альцгеймера; посилює синтез, проникнення прозапальних цитокінів (вивільняються з інфікованих моноцитів і клітин, інфікованих HHV-6) через гематоенцефалічний бар'єр із подальшою індукцією нейрозапалення; стимулює розвиток автоімунної патології (згідно із припущеннями Tejada-Simon і співавт., U24 (білок HHV-6), що складається із 7 амінокислот, має схожу послідовність з основним білком мієліну) відповідно до теорії молекулярної мімікрії; спричиняє підвищення рівнів TNF, RANTES, IL-1β та IL-10, що впливає на ключові шляхи активації імунної відповіді й цитокінову мережу.

З огляду на схожість клінічної картини реактивації герпесвірусів HHV6, EBV і пост-COVID-19 особливої уваги потребує виявлення вірусного навантаження.

Науковці продовжують вивчати механізми взаємодії та впливу на ІС пацієнта SARS-CoV-2 та герпесвірусів; наперед це активація HHV6, EBV за тяжкого перебігу COVID-19 з подальшим пригніченням ІС через застосування глюкокортикоїдної та антибактерійної терапії. Обґрунтованою та клінічно підтвердженою є також думка щодо реактивації цих герпесвірусів на тлі зниження

клітинного імунітету після перенесеного COVID-19 (навіть у легкій формі).

Ймовірно, сприятливими факторами розвитку пост-COVID-19 за участю HHV6 є значна структурна гомологія зі спайковим білком SARS-CoV-2, що може змінити структуру рецептора ангіотензинперетворювального ферменту 2 (Angiotensin I converting enzyme 2, ACE2) на епітеліальній клітині. Крім того, реплікація HHV6 збільшує експресію ACE 2, посилюючи зв'язування SARS-CoV-2 з епітеліальними клітинами. Отже, збільшення ACE 2 вірусом HHV6 зумовлює накопичення ангіотензину II (ліганду для ACE 2). Саме тому збільшується вироблення ліпополісахаридів, що стимулюють гіперактивацію ІС із подальшим надмірним синтезом прозапальних цитокінів. Такий механізм може пояснити суперантигенні властивості SARS-CoV-2. Досліджено, що HHV6, пригнічує синтез IFN-β, IL-2, IL-12 і зменшує експресію молекул MHC I класу, а також кількість й активність CD8⁺ Т-клітин. HHV6 також здатний збільшувати окислювальне ушкодження тканин і знижувати антиоксидантний захист, що сприяє формуванню автоімунних порушень.

Одним із напрямів науково-практичної діяльності лікарів кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького є дослідження впливу латентних інфекцій на функціонування ІС і формування імунопатологічних синдромів.

Синдром тривалого COVID було діагностовано в 59 пацієнтів (згідно із критеріями NICE), проте реактивацію герпесвірусів виявлено в 47 (79,7%). Найпоширенішим виявився тип HHV6, який виділено в 42% пацієнтів, EBV – у 26% випадках, а коінфекція спостерігалася в 32%.

Отже, завдання – оцінити клінічні, вірусологічні й імунологічні показники пацієнтів із пост-COVID-19 на тлі реактивації HHV6 до та після проведення противірусного лікування.

Найчастіше пацієнтів турбували такі клінічні симптоми: постійна та підвищена втомлюваність, субфебрилітет, порушення сну, когніцій, депресивні думки, посилене потовиділення, головний біль, втрата нюху, випадіння волосся тощо. Реактивація HHV6 була діагностована за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції у 3 середовищах: кров, слина та зішкряб із ротоглотки.

Пацієнтам було призначено препарат Новірин Форте 1000 мг (інозин пранобекс) вітчизняного виробника АТ «Київський вітамінний завод» упродовж 12 тиж у дозі 50 мг/кг/добу.

Ефективність препарату Новірин Форте обумовлена реалізацією декількох унікальних механізмів: прямої противірусної дії та імуномодулювального ефекту. Пряма противірусна дія забезпечується зв'язуванням інозину пранобексу із рибосомами вірусінфікованих клітин, що уповільнює синтез вірусної іРНК через порушення процесів транскрипції та трансляції. Отже, відбувається пригнічення реплікації РНК- і ДНК-геномних вірусів. Цей препарат є хорошим індуктором інтерферонів, які підвищують противірусну опірність клітин і регулюють імунну відповідь. Імуномодулювальний ефект зумовлений впливом на Т-лімфоцити з подальшою активацією синтезу цитокінів і підвищенням фагоцитарної активності макрофагів, тобто підвищення продукції IL-2 Т-лімфоцитами сприяє експресії рецепторів інтерлейкіну на лімфоїдних клітинах (регуляція імунної відповіді). Стимуляція синтезу IL-1 забезпечує достатню експресію мембранних рецепторів і здатність реагувати на лімфокіни та хемокіни. Інозин пранобекс впливає на активність вродженого й набутого клітинного імунітету: посилює диференціацію преТ-лімфоцитів, стимулює проліферацію Т- і В-лімфоцитів, підвищує функціональну

активність Т-лімфоцитів, стимулює активність NK-клітин. Інозин пранобекс стимулює процесинг і презентацію антигенів антигенпрезентувальними клітинами (забезпечує формування специфічного адаптивного імунітету). Препарат здатен посилювати опірність ІС щодо різноманітних інфекційних загроз. Лікування герпетичної інфекції за допомогою інозину пранобексу може пришвидшувати синтез специфічних протигерпетичних антитіл, що значно зменшує клінічні прояви та частоту рецидивів.

Після лікування констатовано достовірне зменшення постійної втоми із 85 до 25%, підвищеної втомлюваності зі 100 до 55%, порушень сну із 85 до 20%, порушень рухової активності з 80 до 45%, порушень когніцій із 70 до 25%, кількості депресивних розладів (тривожність чи байдужість) з 50 до 20%, скарг щодо підвищеного потовиділення із 85 до 45%, випадіння волосся із 50 до 30%, істотно змінилися показники щодо головного болю із 80 до 20%, а також спостерігалася суттєва позитивна динаміка щодо відновлення нюху із 80 до 10%, втрати смаку (45%), зменшилися показники субфебрилітету із 60 до 20%, кашель зменшився із 70 до 35%, дещо змінилися відчуття стиснення в грудній клітці з 15 до 5%, задишка регресувала із 45 до 15%, тахікардія – із 35 до 5% (табл.).

Таблиця. Клінічні прояви до та після застосування препарату Новірин Форте в пацієнтів із пост-COVID-19 на тлі реактивації HHV6

Клінічні прояви	Значення показника	
	до лікування (%)	після лікування (3 міс) (%)
Постійна втома	85	25
Підвищена втомлюваність	100	55
Порушення сну	85	25
Порушення рухової активності	80	45
Порушення когніцій	70	25
Депресивні розлади (тривожність чи байдужість)	50	20
Підвищене потовиділення	85	45
Випадіння волосся	50	30
Головний біль	80	20
Відновлення нюху	80	10
Показники субфебрилітету	60	20
Кашель	70	35
Відчуття стиснення в грудній клітці	15	5
Задишка	45	15
Тахікардія	35	5

Після лікування достовірно зменшилися кількість пацієнтів із HHV6 в слині (зі 100 до 45%) і кількість хворих із HHV6 в зішкрябі з ротоглотки (з 90 до 15%).

Продемонстровано хорошу клінічну ефективність лікування (за індексом НАQ), що становила 75,2%, і зменшення противірусної активності у 68,1% пацієнтів.

З огляду на імунотропний та нейротропний потенціал вищезазначених герпетичних інфекцій та їхню здатність зумовлювати дисрегуляцію імунної відповіді з подальшим формуванням імунопатологічних синдромів необхідність діагностики й лікування цих герпесвірусних інфекцій є беззаперечною.

Ефективний противірусний препарат з імуномодулювальним ефектом – Новірин Форте в дозі 50 мг/кг/добу впродовж 12 тиж.

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



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

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



Кардіоваскулярна безпека під час лікування нестероїдними протизапальними препаратами: збалансований підхід

Хоча нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) мають численні серйозні побічні ефекти, вони належать до найчастіше застосовуваних препаратів у всьому світі (McGettigan P., Henry D., 2013). Через часте застосування побічні дії НПЗП становлять значну загрозу для громадського здоров'я. Так, уже декілька декад тому було описано підвищення артеріального тиску та ризик загострень серцевої недостатності на тлі прийому цих препаратів (Staessen J. et al., 1983; Cannon P.J., 1986).

Зв'язок селективності щодо ізоферментів циклооксигенази (ЦОГ) і побічні ефекти НПЗП

Як і всі побічні ефекти НПЗП, обумовлений цим класом препаратів кардіоваскулярний ризик пояснюється їхнім впливом на фосфоліпідний метаболізм. Фосфоліпаза А2 руйнує фосфоліпіди клітинних мембран до арахідонової кислоти – субстрату для різних ізоферментів ЦОГ, під впливом якої утворюються простагландини з різними функціями (рис. 1) (Schjerning A.M. et al., 2020). Бронхоспазм є елементом запалення бронхів.

Ізофермент ЦОГ-1 є конституційним, тобто експресується на постійній основі в шлунку, нирках та ендотелії кишечника, а також відповідає за вазоконстрикцію й агрегацію тромбоцитів. Своєю чергою, вміст ЦОГ-2 зростає під час запалення. Цей ізофермент спричиняє вазодилатацію та підсилює запалення, сприяючи міграції макрофагів, лейкоцитів і фібробластів. Призначення НПЗП порушує баланс між ізоферментами ЦОГ (рис. 2) (Perry L.A. et al., 2014).

Підставою для створення і використання селективних ЦОГ-2-інгібіторів стали несприятливі шлунково-кишкові ефекти неселективних НПЗП та аспірину. Селективність до ЦОГ-2 забезпечує гастропротекторний ефект, дозволяючи застосовувати такі препарати для лікування болювого синдрому в пацієнтів зі шлунково-кишковими коморбідними станами (пептичною виразкою, гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, шлунково-кишковими кровотечами). Водночас ЦОГ-2-селективне інгібування підвищує ризик кардіоваскулярних подій у хворих з обтяженим серцево-судинним анамнезом, тому на іншому кінці спектра безпеки НПЗП знаходяться селективні ЦОГ-1-інгібітори, які є кардіопротекторними. Яскравий приклад таких препаратів – ацетилсаліцилова кислота (Perry L.A. et al., 2014).

Небезпека застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2

Під час проведення великого рандомізованого клінічного дослідження VIGOR із метою оцінки гастроінтестинального ризику нових селективних НПЗП (коксибів) несподівано виявлено збільшення імовірності інфарктів міокарда в пацієнтів із ревматоїдним артритом на тлі рофекоксибу порівняно із неселективним напроксеном (Bombardier C. et al., 2000). Відносний ризик (ВР) кардіоваскулярних подій за прийому коксибу виявився в 2,3 раза вищим, ніж за застосування напроксену (Mukherjee D., 2002). Аналогічно дослідження APPROVe виявило більшу поширеність тромботичних подій, зокрема інфаркту міокарда й інсульту, в групі рофекоксибу порівняно із плацебо (1,5 проти 0,78 випадку на 100 пацієнто-років; ВР 1,92; $p=0,008$). Після отримання таких результатів рофекоксиб негайно відкликали з американського фармацевтичного ринку (Garcia Rodriguez L.A. et al., 2008; Bresalier R.S. et al., 2005). Відповідно до даних подальших досліджень, застосування 50 мг рофекоксибу на добу підвищує імовірність тромбоемболічних подій у п'ятеро порівняно із використанням стандартної дози напроксену, а 25 мг рофекоксибу підвищують ризик удвічі порівняно із плацебо (Farkouh M.E., Greenberg B.P., 2009; Ray W.A. et al., 2009; Solomon S.D. et al., 2008). Невдовзі після відкликання Управлінням за контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) рофекоксибу аналогічна доля спіткала і вальдекоксибу, який достовірно підвищував ризик інфарктів міокарда та інсультів (Nussmeier N.A. et al., 2005). Що стосується цефекоксибу, то було ухвалено рішення залишити препарат у вжитку для певних поінформованих про потенційний ризик груп пацієнтів, однак компанія-виробника зобов'язали розмістити на упаковках відповідне попередження, де зазначалося, що цефекоксиб може спричинити підвищення ризику тяжких кардіоваскулярних тромботичних подій, інфаркту міокарда та інсульту. До інструкції

для медичного використання препарату також внесли попередження щодо асоціації цефекоксибу з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій і заборони використання цього засобу особам із високим кардіоваскулярним ризиком (Perry L.A. et al., 2014).

За даними когортного дослідження ($n=48\,566$), ВР гострого інфаркту міокарда та смерті від коронарних причин на тлі терапії НПЗП протягом перших 9 днів лікування при застосуванні цефекоксибу складає 1,37, рофекоксибу – 1,46 (Ray W.A. et al., 2009). Вважається, що несприятливий для серцево-судинної системи вплив коксибів обумовлений високою ЦОГ-2-селективністю, яка спричиняє виражений дисбаланс між тромбогенними та антиагрегаторними простааноїдами (Varga Z. et al., 2017).

Після першого виявлення кардіотоксичної дії високоселективних ЦОГ-2-інгібіторів це питання почали активно вивчати. Відповідно до однієї з гіпотез, селективне інгібування ЦОГ-2 знижує продукування вазодилатувального й антитромботичного простацикліну в клітинах судинної стінки без одночасного пригнічення продукції вазоконстрикторного та тромбогенного тромбоксану А₂. Внаслідок цього виникає дисбаланс між протромботичними та антитромботичними чинниками, що сприяє розвитку тромбозу (Belton O. et al., 2000). Крім того, пригнічення продукції простацикліну спричиняє підвищення судинного тону та наростання артеріального тиску, зумовлює атеросклероз (Shimura K. et al., 2000; Birnbaum Y. et al., 2005). Основною детермінантою кардіоваскулярного ризику на тлі НПЗП є загальна абсолютна потужність інгібування ЦОГ-2 (Hinz B. et al., 2007). Що стосується впливу на серцеву недостатність, то НПЗП пригнічують вироблення простааноїдів у нирках, що може знижувати клубочкову фільтрацію, отже, сповільнювати екскрецію натрію та води. Саме тому розвивається гіперволемія, яка утруднює роботу серця. Ризик декомпенсації є найвищим у перші дні лікування, але через місяць він поступово знижується до рівня плацебо (Heerdink E.R. et al., 1998; Page J., Henry D., 2000).

Вибір НПЗП на основі балансу ризиків

Встановлено, що відносна ЦОГ-2-селективність традиційних НПЗП корелює з їхнім профілем кардіоваскулярного ризику, який є меншим для неселективних НПЗП і вищим для ЦОГ-2-селективних засобів: наприклад, диклофенаку та коксибів. Через це Європейське товариство кардіології, Американська асоціація серця рекомендують пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями чи високим ризиком несприятливих кардіоваскулярних подій надавати перевагу неселективним НПЗП над селективними ЦОГ-2-інгібіторами (диклофенаком, коксибами) (Schmidt M. et al., 2016; Antman E.M. et al., 2007). Слід зауважити, що навіть короткотривале застосування деяких НПЗП у пацієнтів із високим ризиком асоціюється із підвищеною імовірністю небезпечних кардіоваскулярних подій. Наприклад, застосування диклофенаку протягом 1-7 днів у пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі пов'язане з підвищенням відношення ризику кардіоваскулярної смерті або повторного інфаркту міокарда у 2,57-3,86 раза (Schjerning Olsen A.-M. et al., 2011). Особливо небезпечним навіть нетривале застосування НПЗП є в осіб із респіраторними захворюваннями, які загострюються під впливом НПЗП, у пацієнтів з анамнезом інфаркту міокарда, котрі отримують антитромботичну терапію, у хворих із бронхіальною астмою та хворобами нирок, у т. ч. в анамнезі (Aminoshariae A. et al., 2016).

Відповідно до оновленої клінічної настанови МОЗ України з управління хронічним болям (2023), призначенні будь-якого НПЗП слід брати до уваги кардіоваскулярні та шлунково-кишкові ризики. Найбільший ризик гастроінтестинальних ускладнень спостерігається в піроксикаму та напроксену, а найбільший кардіоваскулярний ризик притаманний цефекоксибу, еторикоксибу, ібупрофену та диклофенаку.

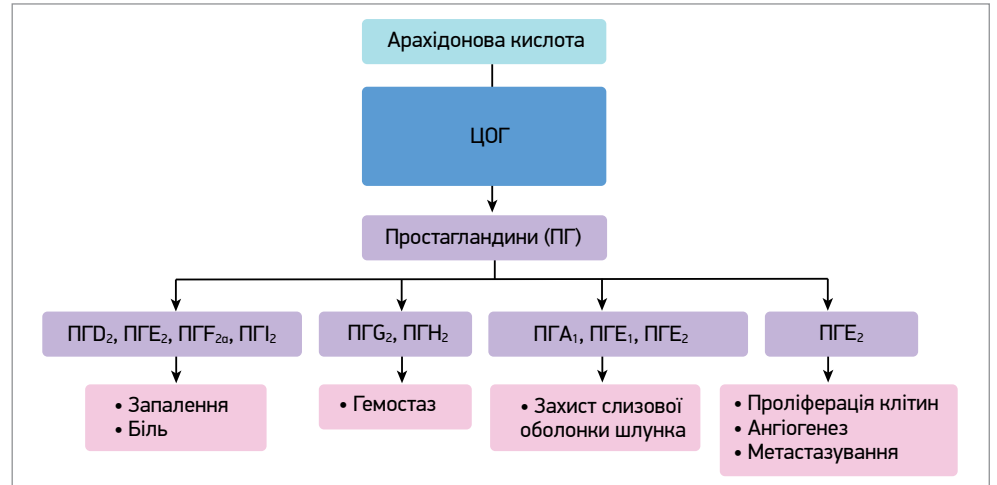


Рис. 1. Ефекти простагландинів, що утворюються з арахідонової кислоти під впливом ЦОГ

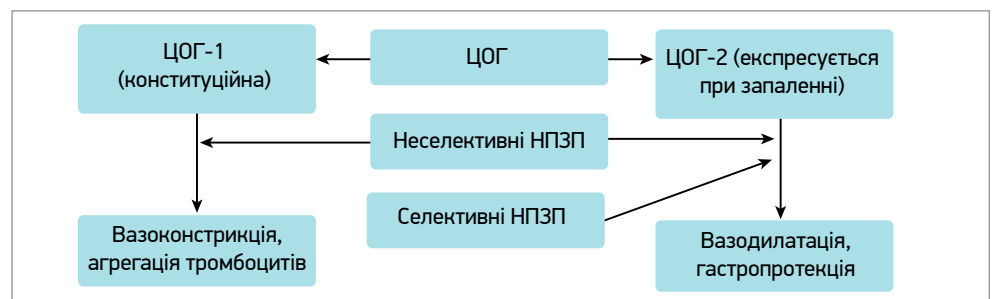


Рис. 2. Інгібування різних ізоферментів ЦОГ різними НПЗП

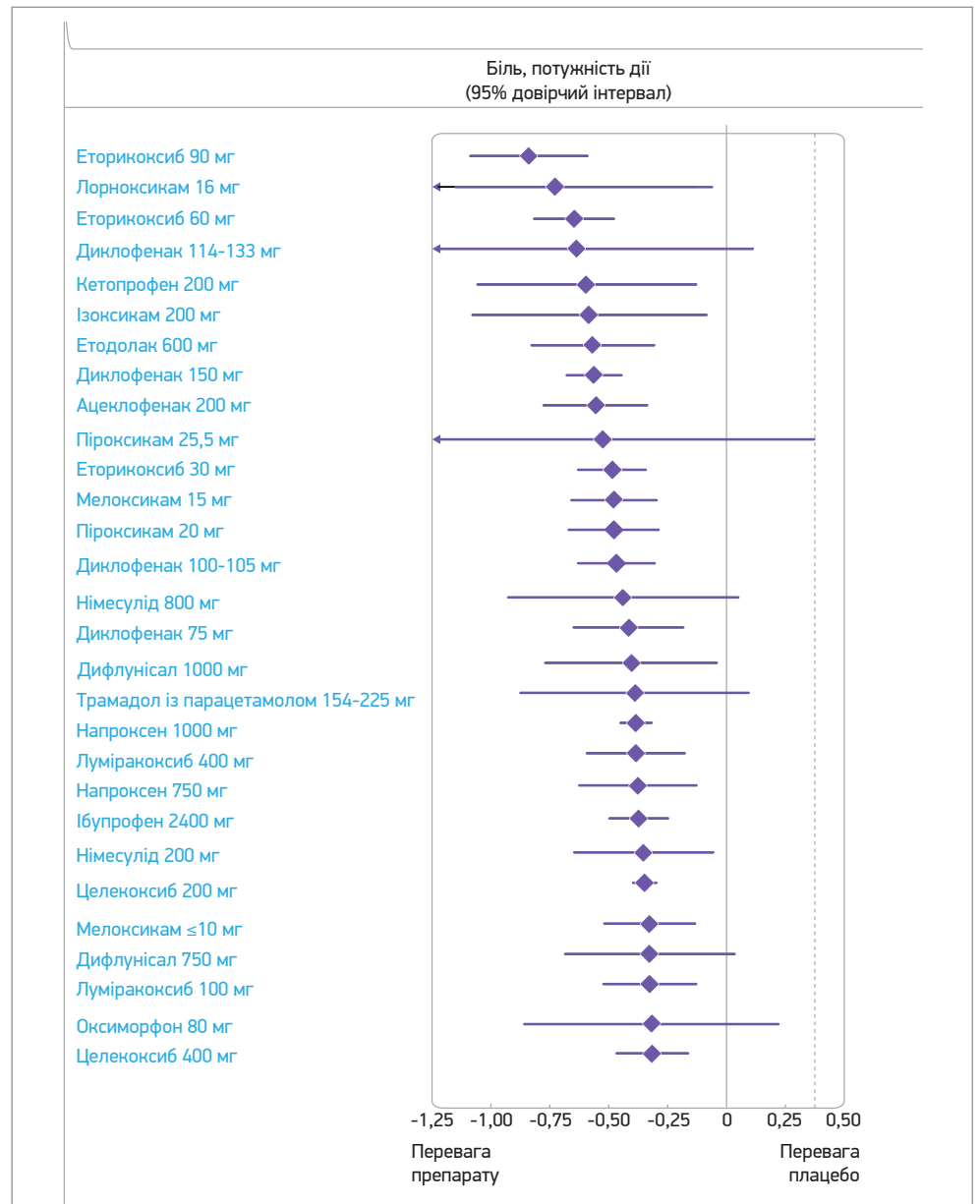


Рис. 3. Ефективність лікування НПЗП при остеоартриті колінного чи кульшового суглоба порівняно з пероральним плацебо (da Costa B.R. et al., 2021)

Ризики застосування неселективних НПЗП і методи їхнього зниження

Підвищувати кардіоваскулярний ризик здатні напівселективні та неселективні НПЗП (диклофенак, ібупрофен, напроксен). За даними декількох метааналізів і систематичних оглядів, найвищий кардіоваскулярний ризик серед неселективних НПЗП притаманний диклофенаку (Perry L.A. et al., 2014). Так, відповідно до результатів великого ретроспективного когортного дослідження, порівняно із ≥ 1000 мг/добу напроксену диклофенак у дозі

<150 мг/добу асоціюється з підвищеним ризиком інфаркту міокарда, інсульту та смерті від усіх причин (Ray W.A. et al., 2009).

Рішення щодо вибору НПЗП слід ухвалювати винятково на індивідуальній основі, оцінюючи співвідношення користь/ризик, причому одним із провідних визначальних факторів є ЦОГ-селективність. Загалом НПЗП слід застосовувати в найменшій достатній для знеболювального ефекту дозі та протягом найменшого необхідного періоду часу. Розпочинати лікування доцільно із засобів, які мають

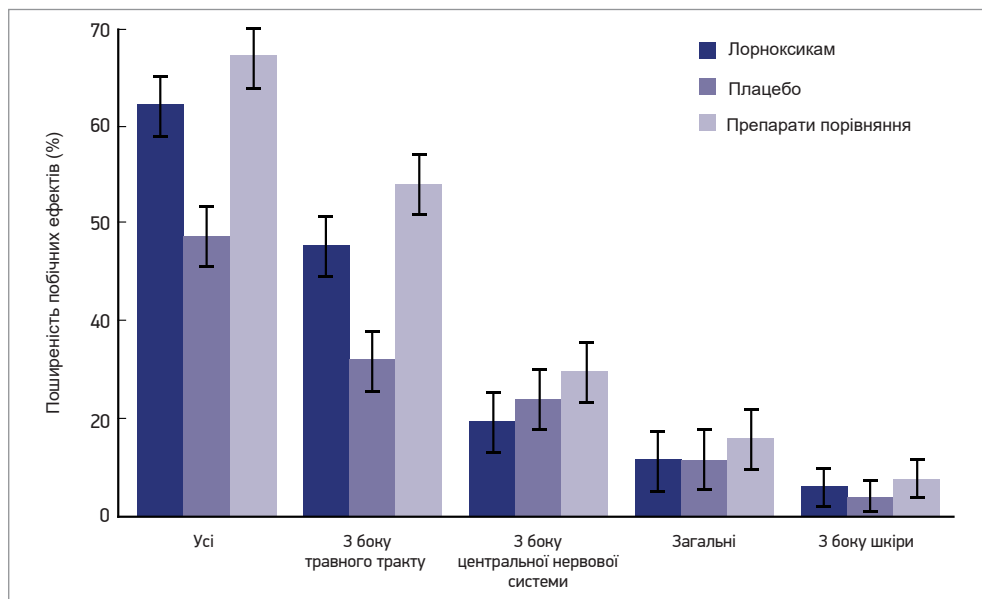


Рис. 4. Побічні ефекти лорноксикаму порівняно із плацебо та препаратами порівняння

найменший кардіоваскулярний ризик, у випадку невдачі переводячи пацієнта на препарати з вищими показниками ризику. Під час лікування НПЗП слід ретельно моніторувати стан пацієнтів щодо підвищення артеріального тиску, виникнення набряків, погіршення функції нирок і шлунково-кишкових кровотеч. За виникнення таких побічних ефектів необхідно знизити дозу або змінити препарат (Perry L.A. et al., 2014). Важливе значення при лікуванні больових синдромів мають також немедикаментозні методи (нормалізація маси тіла, психотерапія) та теплі засоби. Для контролю побічних ефектів пацієнтам доцільно вести щоденник, зазначаючи в ньому дозу та час прийому НПЗП, а також небажані явища, які потенційно можуть бути побічними ефектами лікування (Schjerning A.M. et al., 2020).

Лорноксикам: переваги підкласу загалом і молекули зокрема

Підкласу НПЗП під назвою «оксиками» притаманні швидкий початок дії, нетривалий період напіврозпаду, відмінна протизапальна ефективність і дуже низька гастроінтестинальна токсичність (Klasser G.D., Epstein J., 2005). Ефективність оксикамів була неодноразово продемонстрована в дослідженнях за участю пацієнтів, яким проводилися хірургічні втручання (Hein A. et al., 2001).

Лорноксикам поєднує потужну терапевтичну дію оксикамів із кращим (порівняно з іншими препаратами цього класу) профілем гастроінтестинальної токсичності. Ймовірно, це обумовлено нетривалим періодом напіврозпаду лорноксикаму порівняно з іншими оксикамами (Radhofer-Welte S., Rabasseda X., 2000). Лорноксикам елімінується з організму після перетворення на 5-гідроксилорноксикам, який не підлягає ентерогепатичній рециркуляції. Кон'юговані метаболіти лорноксикаму екскретуються із сечею і калом, маючи період напіврозпаду ≈ 11 год (Skjoldt N.M., Davies N.M., 1998). За даними дослідження in vitro, лорноксикам є збалансованим інгібітором ЦОГ-1 та -2, потужнішим за піроксикам, диклофенак, ібупрофен, кеторолак і напроксен. Еквіпотентне інгібування ізоферментів ЦОГ доповнює виражене пригнічення продукції інтерлейкіну-6 та оксиду азоту. Ці ефекти обумовлюють виражену протизапальну та анальгетичну дію лорноксикаму, виявлену в експериментальних і клінічних дослідженнях (рис. 3) (Berg J. et al., 2014).

Висока знеболювальна потужність лорноксикаму була продемонстрована в клінічних дослідженнях за низки запальних станів та/або патологій, що супроводжуються больовими синдромами, включаючи біль у нижній ділянці спини й післяопераційний біль (Yakhno N. et al., 2006; Narinder R. et al., 2010). Так, порівняння ефективності та безпеки лорноксикаму і трамадолу в пацієнтів після хірургічних втручань у ділянці голови й шиї виявило, що ці препарати забезпечували однакове зниження інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою. Переносимість лорноксикаму виявилася достовірно вищою за показник для трамадолу. В групі лорноксикаму більша частка хворих спостерігала зниження інтенсивності болю на 50% через 48 год. Окрім того, пацієнти цієї групи потребували меншої кількості т. зв. препаратів відчаю і відзначали меншу кількість побічних ефектів. Отже, лорноксикам є безпечним і ефективним засобом для усунення післяопераційного болю (Das S.K. et al., 2013). Крім того, лорноксикам з успіхом використовується як засіб превентивної анальгезії для пацієнтів, яким плануються абдомінальні оперативні втручання (Karaman S. et al., 2006). Показано, що лорноксикаму притаманний певний антитромбоцитарний ефект. Превентивна анальгезія лорноксикамом зумовлювала достовірне зменшення агрегації тромбоцитів через 15 хв, 4 та 8 год після введення лорноксикаму. Так, індукована аденозину дифосфатом агрегація тромбоцитів через 15 хв після

застосування лорноксикаму знижувалася на 85% і залишалася порушеною щонайменше протягом 8 год (Felfernig M. et al., 2008).

J. Pleiner і співавт. (2009) провели метааналіз 50 клінічних досліджень за участю 10 520 пацієнтів для оцінки безпеки лорноксикаму порівняно із плацебо й активними компараторами. Ризик будь-яких побічних ефектів в осіб групи лорноксикаму виявився нижчим, ніж у хворих, котрі приймали інші анальгетики (BP 0,839, 95% довірчий інтервал 0,774-0,910; $p=0,00001$), і зівставим із показником плацебо. Аналогічна тенденція спостерігалася за прицільного порівняння показників гастроінтестинальної безпеки. Безпека лорноксикаму була високою незалежно від віку пацієнтів.

В іншому метааналізі також було виявлено відмінну безпеку лорноксикаму порівняно з різними препаратами порівняння (диклофенаком, індометацином, напроксеном) при різноманітних патологічних станах (переважно ревматологічних захворюваннях та гострих больових синдромах) (рис. 4). Кардіоваскулярні ефекти зустрічалися в 0,5% випадків застосування лорноксикаму та включали припливи жару, відчуття пришвидшеного серцебиття й артеріальну гіпертензію. Серйозних побічних

ефектів кардіоваскулярного профілю не спостерігалося. Під час аналізу окремих підгруп хворих з'ясувалося, що лорноксикам не спричиняв додаткового підвищення ризику шлунково-кишкових побічних ефектів в осіб віком >65 років (Parada L. et al., 2016). Це є особливо важливим, оскільки саме ця вікова категорія найчастіше зустрічається серед пацієнтів сімейного лікаря та терапевта.

Препарат лорноксикаму Ксефокам (Acino Pharma AG, Швейцарія) представлений як у таблетованій формі, так і в формі порошку для розчину для ін'єкцій. Існують 3 види таблетованих форм Ксефокаму: таблетки в плівковій оболонці по 4 і 8 мг, а також таблетки-рапід. Максимальна концентрація Ксефокаму рапід є вищою, ніж звичайних таблеток Ксефокаму, та еквівалентна показнику для лікарських форм лорноксикаму, призначених для парентерального введення. Притаманна лорноксикаму збалансованість впливу на різні ізоферменти ЦОГ і швидке настання ефекту забезпечують Ксефокаму провідну позицію серед знеболювальних та протизапальних засобів.

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-XEFO-PIM-032024-034



ШВИДКЕ керування болем¹⁻³

КСЕФОКАМ

ЛОРНОКСИКАМ

- ◆ Оригінальний⁴ НПЗП європейської якості для купірування болю і зняття запалення⁵
- ◆ Ксефокам Рапід – швидкість та сила дії ін'єкції в таблетці⁶

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам.
 Діюча речовина. Loghixat. Лікарська форма. Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг; Ксефокам® Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Оксиками. Код АТХ M01A C05.
 Показання. Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня, симптоматичне полегшення болю і запалення при остеоартриті, симптоматичне полегшення болю і запалення при ревматоїдному артриті; Ксефокам® Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня. Протипоказання. Гіперчутливість до лорноксикаму або до компонентів препарату, тромбоцитопенія, гіперчутливість до інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту, тяжка форма серцевої недостатності, шлунково-кишкові кровотечі, церебрально-судинні або інші кровотечі, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація виразки в анамнезі, пов'язані з попередньою терапією НПЗП, активна рецидивна виразка шлунка/кровотеча або рецидивуюча виразка шлунка / кровотеча в анамнезі, тяжка форма печінкової і ниркової недостатності III триместру вагітності. Фармакологічні властивості. Лорноксикам є нестероїдним протизапальним засобом з анальгетичними та протизапальними властивостями, належить до класу оксикамів. Механізм дії лорноксикаму в основному пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландину (інгібування циклооксигенази), що призводить до десенсибілізації периферичних ноцицепторів та інгібування запалення. Побічні реакції. Нудота, диспепсія, розлад травлення, біль у животі, блювання, діарея, легкий короткочасний головний біль, запаморочення. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг: Такеда Австрія ГмБХ, Австрія. Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг, Ксефокам® Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Р. п. МОЗ України: NoUA/2593/03/01, NoUA/2593/02/01, NoUA/10245/01/01, NoUA/10245/01/02. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
 1. Norholl S.E. et al. Pain. 1996; 67: 335-43. 2. Arslan M. et al. Agri 2006;18(2):27-33. 3. Yakhno N. et al. Clin Drug Invest. 2006; 26: 266-77. НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат. 4. Rx Index® – Довідник еквівалентності лікарських засобів. Спеціалізоване медичне видання для фахівців / за ред. І.А. Зупанця, В.П. Черника. 2-е вид. доп. та перероб. – Київ: Фармацевт Практик, 2017. – [848] с. 5. Інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам. 6. Radhofer-Welte S et al Clin Drug Invest 2008;28(6):345-351.




ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія

www.acino.ua

СПІТОМІН®

життя без тривоги

буспірон

-  Зменшення симптомів тривоги
-  Додаткова антидепресивна дія
-  Відсутність залежності¹



¹Інструкція з медичного застосування.

Показання. Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. **Фармакотерапевтична група.** Ансіолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм ансіолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для ансіолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дози ви-

значає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначати по 5 мг буспірону гідрохлориду 2–3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20–30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз. Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Транквілізатори не можна застосовувати без контролю протягом тривалого часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Тяжкі захворювання печінки, тяжка

ниркова недостатність, епілепсія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Запаморочення, безсоння, головний біль, підвищена втомлюваність. Відпускається за рецептом лікаря. **Р.П.** № UA/5603/01/01, № UA/5603/01/02.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Буспірон: лікування тривоги, аугментація лікування депресії та інші поля для застосування

Буспірон, який було розроблено в 1986 р., дотепер не втратив прихильності лікарів (Shmuts et al., 2020; Howland, 2015). З моменту схвалення Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для застосування при генералізованому тривожному розладі (1986) буспірон застосовували переважно як анксиолітичний засіб, утім, спектр показань до його призначення може розширитися завдяки нещодавно виявленим нейробіологічним ефектам, а також хорошему профілю безпеки і переносимості (Howland, 2015; Wilson et al., 2021).

Механізм дії буспірону

Буспірон є частковим агоністом постсинаптичних рецепторів серотоніну 1A (5-HT_{1A}) та повним агоністом пресинаптичних рецепторів 5-HT_{1A} ядра шва, до яких має високу спорідненість (рис.). Вважається, що провідним механізмом анксиолітичної дії цього препарату є модуляція серотонінергічної активності в амігдалі та провідних шляхах, залучених до формування відчуття страху, а також тривоги (Wilson et al., 2021).

Оскільки буспірон поповнює виснажені запаси серотоніну в організмі та/або посилює його синтез, діючи на рецептори 5-HT_{1A}, застосування цього препарату зменшує вираженість симптомів депресії (Shmuts R. et al., 2020).

Крім серотонінергічного впливу, молекула буспірону є центральним антагоністом дофаміну для пресинаптичних рецепторів D2, D3, D4 (Howland, 2015). Оскільки механізм дії буспірону не передбачає зв'язування з рецепторами γ-аміномасляної кислоти або впливу на опосередковані цією кислотою процеси, цей анксиолітик не чинить седативного впливу (Quock, 2024).

Буспірон має унікальні властивості серед доступних на сьогодні психотропних фармакологічних препаратів, а також характеризується низкою потенційних терапевтичних застосувань, що охоплюють широкий спектр неврологічних, психіатричних і поведінкових порушень (Garg, Tyagi, 2023). Перевагами буспірону є відсутність взаємодії з іншими препаратами, легкість моніторингу лікування, відсутність синдрому відміни та седативного ефекту (Loane, Politis, 2012).

Безпека застосування

Буспірону притаманний сприятливий профіль побічних ефектів; найчастіше з останніх зустрічаються запаморочення і нудота. Важливо, що буспірон не чинить седативної дії. Буспірон також є потенційно безпечним для вагітних. За класифікацією FDA, буспірон належить до категорії В. Це означає, що дослідження на тваринах засвідчили відсутність негативних явищ під час вагітності.

Завдяки своєму центральному D2-антагонізму буспірон не лише має низький потенціал (<1%) виникнення екстрапірамідних симптомів, а й здатен сприяти регресії таких симптомів, спричинених галоперидолом (Shmuts et al., 2020).

Застосування буспірону за різних патологічних станів Тривожні розлади

Тривожні розлади – найпоширеніший психіатричний діагноз, який нерідко є найскладнішим для лікування (NAMI, 2017). Як засоби першої лінії для лікування гострої та хронічної тривоги нерідко призначаються бензодіазепіни, однак ця група засобів має вагомий недолік – спричиняє фізичну залежність й абстинентний синдром, тому доцільно обирати інші (безпечніші) анксиолітики, наприклад буспірон (Shmuts et al., 2020). Ефективність буспірону в лікуванні генералізованого тривожного розладу наближається до такої бензодіазепінів, але, на відміну від останніх, буспірон є анксіоселективним через відсутність седативної, психомоторних порушень, а також потенціалу розвитку звикання (Taylor, 1988).

Буспірон ефективний у лікуванні тривоги різного генезу, зокрема постінсультного її різновиду. Тривога та депресія – поширені наслідки інсульту, які спостерігаються в ≈20% пацієнтів

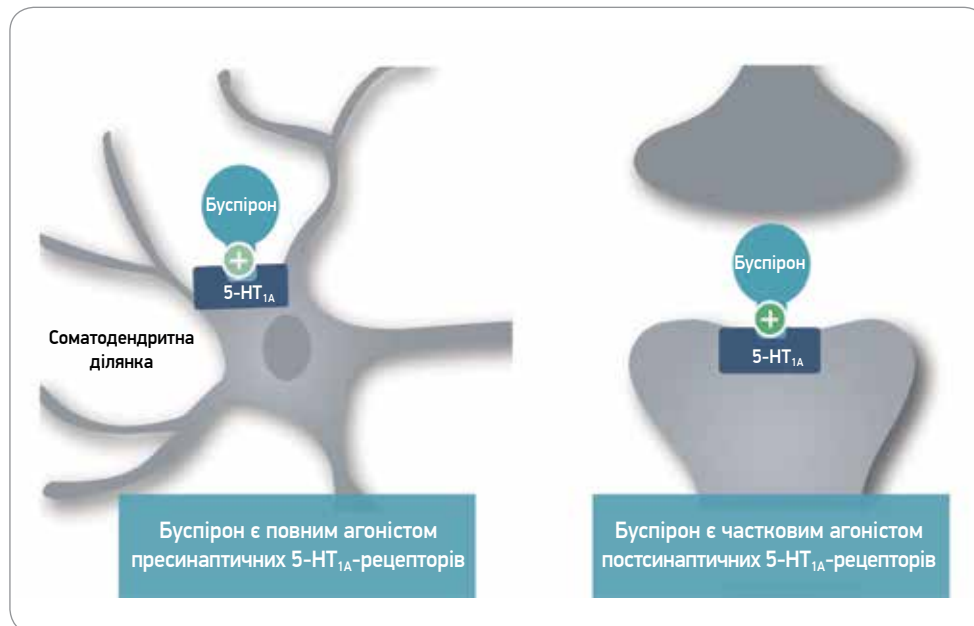


Рис. Вплив буспірону на пре- та постсинаптичні рецептори (Guzman, 2014)

(Burton et al., 2013). Буспірон є ефективнішим за плацебо в лікуванні постінсультної тривоги (Burton et al., 2011), а комбінація циталопраму та буспірону чинить потужнішу анксиолітичну дію в таких пацієнтів, ніж монотерапія циталопрамом (Sun et al., 2007).

Депресія

Буспірон також використовується при лікуванні резистентної депресії або депресії з неповною відповіддю на антидепресивну терапію в ролі допоміжного засобу на додачу до селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Додавання буспірону до стартової схеми лікування забезпечує суттєву редукцію симптомів депресії та/або тривоги в пацієнтів, які отримують СІЗЗС, але не можуть досягти позитивної динаміки за допомогою монотерапії цими засобами (Appelberg et al., 2001; APA, 2019). Вплив буспірону на депресію не залежить від його протитривожної дії, що свідчить про доцільність призначення цього препарату пацієнтам зі змішаним профілем тривоги та депресії (Wilson et al., 2021; Loane, Politis, 2012). Дослідження STAR*D підтвердило ефективність буспірону як допоміжного засобу за стійкої депресії (Trivedi et al., 2006).

Слід зауважити, що в разі застосування в поєднанні із СІЗЗС буспірон компенсує деякі несприятливі ефекти цих засобів, зокрема сексуальну дисфункцію. Зменшення цього побічного ефекту відбувається вже протягом першого тижня лікування (Landén et al., 1999). Це поліпшення було помітнішим у жінок, ніж у чоловіків, хоча сексуальна дисфункція в жінок зазвичай гірше підлягає корекції (Hensley et al., 2002). У практичних рекомендаціях Американської психіатричної асоціації (APA) з лікування великих депресивних розладів буспірон визнано корисною стратегією лікування еректильної та оргазмічної дисфункції, зумовлених застосуванням СІЗЗС (APA, 2019).

Деякі дані свідчать про те, що буспірон у поєднанні з мелатоніном має потенціал для лікування великого депресивного розладу, стимулює нейрогенез і покращує когнітивні здатності пацієнтів (Fava et al., 2012).

Психіатричні захворювання

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із шизофренією на тлі додавання буспірону

до атипичних антипсихотичних препаратів спостерігалось достовірне покращення когнітивних функцій за результатами тесту на підставлення цифрових символів, який застосовується для оцінки уваги та швидкісної моторики. Значущий ефект у групі буспірону (порівняно з групою плацебо) спостерігалось вже через 3 місяці лікування (Sumiyoshi et al., 2007).

Буспірон з успіхом застосовується в лікуванні пацієнтів, які зловживають алкоголем. Так, у зазначених осіб призначення цього препарату протягом 12 тижнів сприяє зниженню тривоги, збільшенню часу до рецидиву зловживання та зменшенню кількості днів, у які пацієнт жвивав алкоголь (Kranzler et al., 1994).

Органічні нервово-психічні захворювання, в т. ч. черепно-мозкова травма та деменція, можуть супроводжуватися симптомами збудження й агресії. Доведено, що буспірон знижує рівень агресії, пов'язаної з деменцією та когнітивними порушеннями (Herrmann, Eryavcs, 1993; Ratey et al., 1991). Результати рандомізованого подвійного сліпому дослідження продемонстрували, що ефективність буспірону в зниженні агресії є зіставною з показниками галоперидолу, але забезпечує краще пригнічення тривоги. Крім того, буспірону притаманний сприятливіший профіль переносимості (Cantillon et al., 1996).

Неврологічні хвороби

Буспірон запропоновано використовувати як можливий варіант лікування індукованої леводопою дискінезії при хворобі Паркінсона (Loane, Politis, 2012). Так, застосування буспірону протягом усього лише 3 днів зменшувало дискінезію на 20% (Kleedorfer et al., 1991). Сприятливий вплив буспірону на прояви хвороби Паркінсона забезпечується нейропротекторними ефектами блокади дофамінових рецепторів класу D3. За блокування цих рецепторів буспірон захищає нейрони від дофамінергічної дегенерації та зменшує вираженість нейропалення. Експериментальні дані свідчать, що буспірон не лише зменшує експресію прозональних факторів, а й підвищує експресію протекторних нейропептидів і нейротрофічних факторів (Broome, Castorina, 2022).

S. Maresh і співавт. (2020) продемонстрували, що буспірон здатен запобігати розвитку синдрому обструктивного апное сну в пацієнтів з ушкодженням спинного мозку. Застосування

цього анксиолітика сприяло достовірному збільшенню резерву CO₂ порівняно з тразодоном і плацебо. Отже, буспірон знижував чутливість до гіпокапічного центрального апное за рахунок зменшення хемочутливості та підвищення резерву вуглекислого газу.

У пацієнтів із хворобами аутистичного спектра часто зустрічається коморбідна тривожність. Можливості лікування такого поєднання нозологій (як за інструкцією для медичного використання препаратів, так і поза нею, тобто off-label) обмежені. Клінічні дані свідчать, що із цією метою можна застосовувати буспірон (Gupta et al., 2023).

Продемонстровано, що буспірон чинить сприятливий вплив на когнітивну функцію пацієнтів із хворобою Альцгеймера (Schechter et al., 2002).

Функціональна диспепсія

Серед полів застосування буспірону є й гастроентерологія, зокрема лікування функціональної диспепсії. У дослідженні J. Task і співавт. (2012) 4-тижневий курс лікування буспіроном забезпечував достовірне покращення моторної функції шлунка та зменшення симптомів диспепсії. Інше схоже дослідження передбачало лікування буспіроном упродовж 3 місяців і також продемонструвало нормалізацію гастральної моторики та зменшення вираженості диспептичних проявів, насамперед відчуття раннього насичення (Caviglia et al., 2017). Вплив буспірону на моторику травного тракту залежить від дози: застосування >20 мг/добу сповільнює спорожнення шлунка, >30 мг/добу сприяє розслабленню дна шлунка та збільшенню його проксимального об'єму. Вагома перевага буспірону в цьому контексті – мінімум побічних ефектів (найчастіше, але в менш ніж 10% пацієнтів, спостерігалось запаморочення) (Radetic, Gabbard, 2019).

Буспірону властивий потужний стимулювальний вплив на перистальтику стравоходу та функцію нижнього стравохідного сфінктера, що дозволяє зменшувати вираженість основних симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби – печії та регургітації (Karamanolis et al., 2016).

Оскільки функціональні захворювання травної системи нерідко сполучаються з тривожними розладами, цей фенотип пацієнтів може отримати максимальні переваги від застосування буспірону.

Висновки

Отже, буспірон – анксиолітичний препарат, який з успіхом застосовується для лікування тривожних станів різного походження, особливо неврозів, що супроводжуються відчуттями тривожності та неспокою, напруженням, дратівливістю. Крім тривоги, цей препарат застосовується в комплексному лікуванні депресії, шизофренії, хвороби Паркінсона, Альцгеймера тощо. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не спричиняє толерантності чи залежності, а після завершення курсу лікування не зумовлює синдрому відміни. Анксиолітичний ефект препарату проявляється вже через 7-14 днів застосування, а повний терапевтичний ефект розвивається приблизно через 4 тижні лікування.

На фармацевтичному ринку України буспірон представлено препаратом Спітомін («ЕГІС», Угорщина), який випускається у формі таблеток по 5 та 10 мг діючої речовини. Показаннями для застосування Спітоміну є симптоматичне лікування тривожних станів із домінуванням таких симптомів, як тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження, а також нетривале лікування станів, що супроводжуються тривогою. Максимальна одноразова доза Спітоміну не має перевищувати 30 мг, максимальна добова – 60 мг.

Підготувала Лариса Стрільчук

Актуальні питання психіатрії, наркології та клінічної психології

Через травматичні ситуації, пов'язані з війною в Україні, суттєво погіршився стан психічного здоров'я населення, що потребує посилення заходів для надання постраждалим своєчасної медичної допомоги. У березні у форматі онлайн відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Психіатрія, наркологія, клінічна психологія та загальна медична практика: міждисциплінарні питання сучасності». Було розглянуто проблеми організації психіатричної допомоги в умовах протистояння військовій агресії, а також актуальні питання психіатричної, наркологічної, медико-психологічної та психотерапевтичної допомоги постраждалим.



Завідувач кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії та наркології Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), директор КНП «Клінічна лікарня «Психіатрія» (м. Київ), головний психіатр ДООЗ виконавчого органу Київської міської ради, доктор медичних наук, професор В'ячеслав Данилович Мішиєв мав слово з доповіддю

«Актуальні питання терапії тривожних розладів. Виклики сьогодення», у якій продемонстрував алгоритм медико-психологічної реабілітації військових на прикладі КНП «Клінічна лікарня «Психіатрія».

– Згідно зі статистичними даними, поширеність посттравматичних стресових розладів (ПТСР) у загальній популяції у мирних умовах є відносно незначною та становить 6-8%. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), поширеність психічних розладів, асоційованих із війнами та збройними конфліктами, є такою: депресії становлять 28,9%, тривоги – 30,7%, ПТСР – 23,5%. Поширеність ПТСР в Україні складає ≈25%, причому майже половина населення (57%) перебуває у зоні ризику розвитку ПТСР.

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, при реакції на тяжкий стрес, розладах адаптації та ПТСР (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 121 від 23.02.2016 р.) із метою лікування цих станів використовуються психотерапія, психокорекція, фармакотерапія, психосоціальна реабілітація, психоосвіта, інші методи.

Для медико-психологічної реабілітації військових у КНП «Клінічна лікарня «Психіатрія» використовуються психокорекційні та психотерапевтичні методи, які збільшують стійкість до несприятливих психогенних впливів, корегують систему взаємовідносин особистості, пом'якшують соматичні й вегетативні розлади, формують активну позицію хворого щодо подолання недуги, підвищують його роль у процесі отримання допомоги.

Невідомою складовою реабілітації військових є фізична активність. Для цього в лікарні була облаштована зала ЛФК, де наявні різні зони (кардіо, для силових тренувань, зарядки, розтяжки, медитації).

Також застосовується арт-терапія (терапія через творчість), яка переключує увагу та відволікає від негативних думок, допомагає пізнати себе і заспокоїтися. Пацієнти із задоволенням залучаються до процесу, виготовляють різні вироби та подарунки, які передають своїм рідним. Окрім того, у вільний час військові можуть читати книги в бібліотеці чи переглядати кінострічки.

За генералізованого тривожного розладу, який є хронічним станом, що порушує функціональні можливості пацієнта, показана фармакотерапія.

У випадках, коли фармакологічне втручання розглядається як лікування для дорослих із ПТСР, слід призначити селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну – СІЗЗС (сертралін, пароксетин належать до першої лінії терапії). СІЗЗС та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну – ІЗЗСН (дулоксетин, мілнаципран, венлафаксин) є препаратами вибору і набагато ефективніші за бензодіазепіни у випадку довготривалого лікування тривоги. Слід пам'ятати, що найпоширенішими побічними ефектами бензодіазепінів є седація, погіршення психомоторних функцій та транзиторні порушення пам'яті. Похідні бензодіазепінів можна призначити після початку прийому антидепресантів, використовуючи найменшу з можливих доз упродовж нетривалого терміну (4-6 тиж). Бензодіазепіни потрібно відмінити надзвичайно обережно, щоб знизити частоту можливих побічних ефектів.



Генеральний директор КП «Дніпропетровська багатопрофільна клінічна лікарня з надання психіатричної допомоги Дніпропетровської обласної ради», доктор медичних наук, професор Світлана Михайлівна Мороз виступила з доповіддю «Розподіл функцій у мультидисциплінарній роботі при наданні психіатричної допомоги: хто чим займається у сфері психічного здоров'я».

– Психічне або ментальне здоров'я – усвідомлення безперервності, сталості та ідентичності свого єдиного «Я», здатного адаптуватися до неминучих екстремальних ситуацій соціуму.

Психіка – функція мозку, що полягає у відбитку об'єктивної реальності в ідеальних образах, на основі яких регулюється життєдіяльність організму. Це суб'єктивне відображення об'єктивного світу.

Всі біохімічні нейромедіаторні та біоелектричні процеси (трансмісія нейромедіатора через синапс > передача нервового імпульсу > збудження або інгібування нейрона > потенціал дії) відбуваються в мозку – матеріальному субстраті психіки людини.

Наука, що вивчає психічні процеси в різних ситуаціях життєдіяльності особистості (як у нормі, так і при різних патологічних процесах), – психологія. Психічні патологічні процеси вивчає клінічна психологія.

Психіатрія – медична наука про діагностику психічних захворювань людини (а також розладів, дефектних процесів, вторинних психічних розладів) і методи їхнього лікування.

Психотерапія – незалежна наукова дисципліна, що є складовою медицини, де біологічному фактору захворювання відводиться не менша роль, ніж психологічному. Це медична дисципліна, яка, використовуючи техніки впливу слова на психіку людини, лікує психічне порушення. Працює із психічними симптомами, тобто лікує, тому входить до компетенції фахівця (лікаря).

Психологічне консультування виходить з презумпції психічного здоров'я і вирішує проблему в різних сферах життя: в сім'ї, на роботі, в бізнесі, політиці, навчанні, спорті.

Психолог – це фахівець, який допомагає вирішити психологічну проблему. До психолога звертаються з певним запитом. Він консультує, а не діагностує. Психолог працює із клієнтом, а не пацієнтом, оскільки не лікує. При виникненні симптомів психологічного захворювання необхідна консультація лікаря, в компетенції якого, на відміну від психолога, обстеження організму хворого і лікування (тому лікар відповідає перед законом, а психолог – ні).

Сімейний лікар, котрий отримав спеціалізовану багатопрофільну підготовку з надання первинної медико-санітарної допомоги членом родини будь-якого віку та статі, має право надавати первинну допомогу в галузі психічного здоров'я, якщо пацієнт звернувся з будь-яким психічним симптомом або синдромом. Також може скерувати його до психіатра. Якщо в пацієнта раніше був установлений психіатричний діагноз, має право супроводжувати його підтримувальне лікування.

Лікар-психотерапевт – фахівець, який має повну вищу медичну освіту, що отримав спеціалізацію за фахом «психотерапія», тобто, крім лікування медикаментами, має знання в галузі психотерапії та надає психотерапевтичну допомогу. За відсутності спеціалізації психіатра він не має права встановлювати психіатричний діагноз і лікує лише синдром.

Лікар-психіатр спеціалізується на причинах виникнення психічних розладів, їхніх проявах, перебігу, методах запобігання їм, лікування, експертизи працездатності й інших суміжних питаннях. Психіатр діагностує та лікує психічні хвороби, розлади психіки і поведінки, розлади особистості. У своїх діях керується Законом України «Про психіатричну допомогу».

Соціальний працівник – професійно підготовлений фахівець, який має необхідну кваліфікацію в сфері соціальної роботи та виконує різноманітні види соціальної роботи; людина, яка внаслідок своїх посадових і професійних обов'язків надає усі (або окремі) види соціальної допомоги в подоланні людиною, сім'єю або групою людей неможливості пристосуватися до соціуму внаслідок дефіциту психіки, який неможливо вилікувати.



Завідувачка кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олена Олександрівна Хаустова сформулювала тему доповіді як «Складна для терапії шизофренія: більше питань, ніж відповідей».

– Цілями персоналізованої медицини в психіатрії є передбачення сприйнятливості індивіда до хвороб, визначення точного діагнозу та приведення до ефективного і сприятливого реагування на лікування. Сьогодні персоналізована медицина в психіатрії потребує подальшого розвитку.

Досить часто лікарі в своїй практиці зустрічаються з явищами резистентності або псевдорезистентності, коли є потреба визначити, чи правильно встановлено діагноз, чи отримує пацієнт адекватне лікування (щонайменше 2 антипсихотики по 6 тиж кожний) і наскільки зменшилася симптоматика захворювання.

Критерії резистентності шизофренії до лікування:

- низька – відсутність відповіді чи непереносимість антипсихотичних препаратів без специфікації та досліджень, які не відповідають проміжним або високим граничним критеріям;
- проміжна – відсутність відповіді на щонайменше 2 курси терапії антипсихотиками в дозуванні в терапевтичному діапазоні та достатньої тривалості й стійкі щонайменше помірні симптоми, оцінені за стандартизованими рейтинговими шкалами;
- висока – відсутність відповіді на щонайменше 2 курси терапії антипсихотиками в дозуванні в терапевтичному діапазоні та адекватної тривалості, а також щонайменше одне з них мало бути спостережимим, крім того, стійкі (щонайменше помірні) симптоми, оцінені за стандартизованими шкалами наприкінці спостереження (Dong S. et al., 2023).

До предикторів резистентної шизофренії належать чоловічий гендер, нижчий рівень освіти, життя в сільській місцевості, самотність, значніша кількість сімейних конфліктів, зловживання психоактивними речовинами (ПАР), сімейна історія психозу, погана преморбідна адаптація / гірше преморбідне функціонування, молодший вік початку захворювання тощо (Smart S. et al., 2021).

Для визначення терапевтичної резистентності шизофренії необхідно переоцінити поточне антипсихотичне лікування (доза, тривалість, прихильність до терапії), переглянути диференційний діагноз (наприклад, ШАР або БАР), переоцінити психотичні симптоми, особистий анамнез та ймовірний психологічний тиск на пацієнта, дослідити коморбідні психіатричні симптоми (наприклад, зловживання наркотичними речовинами, алкогольна залежність, депресія, обсесивно-компульсивний розлад, панічні атаки), дослідити органічні фактори (епілепсію скроневої частки, ендокринопатії), перевірити аналізи крові, оцінити предиктори (чоловіча стать, сімейний анамнез, гірший преморбід тощо), несприятливі наслідки психіатричних й інших лікарських засобів, які можуть імітувати погіршення позитивних та негативних симптомів, виключити симуляцію (Pandarakalam J.P., 2019).

У рекомендаціях щодо психотерапевтичного лікування дорослих (Florida Best Practice, 2023-2024) наголошується на тому, що всі антипсихотики при еквівалентній ефективності мають індивідуальну мінливість відповіді. Немає хорошого предиктора індивідуальної реакції на різні препарати. Різноманітні засоби мають різні побічні ефекти; різні пацієнти мають різну уразливість і переваги. Важливою є належна послідовність призначення антипсихотиків. Розпочинати лікування слід із систематичного 6-10-тижневого курсу одним антипсихотиком з оптимальним дозуванням.

За неадекватної відповіді слід перейти на монотерапію іншим антипсихотиком з адекватною дозою і тривалістю. В разі неадекватної відповіді необхідно спробувати клозапін або антипсихотик тривалої дії. Тільки після цього доцільно розглянути інші стратегії.



Президент Громадської організації «Національна академія наук вищої освіти України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Станіслав Ісакович Табачников присвятив свій виступ психотерапії та психопрофілактиці осіб з алкогольною залежністю в амбулаторних умовах.

– Останніми роками як в Україні, так і за кордоном спостерігається значне підвищення споживання алкогольних напоїв, отже, й збільшення кількості хворих на алкогольну залежність. Слід також зазначити, що ПАР – один з основних факторів погіршення стану психічного здоров'я населення України. Так, гострі та інші хронічні розлади внаслідок вживання ПАР посідають перші два місця в рейтингу захворювань на психічні розлади.

Незважаючи на значний арсенал засобів і методів, які має наркологія, ефективність лікування хворих з алкогольною залежністю продовжує залишатися досить низькою. Слід зауважити, що наразі роль і питома вага психотерапії у комплексі терапевтичних заходів вищезазначеної категорії пацієнтів постійно зростає. Саме тому першочерговими завданнями та перспективними напрямками розвитку психотерапії алкоголізму є розробка інтегративних методів через удосконалення, адаптацію, модифікацію та новітні техніки психотерапії у комплексному лікуванні осіб з алкогольною залежністю.

В різних країнах світу багатьма фахівцями наголошується на необхідності створення структурованої комплексної програми терапії алкогольної залежності з урахуванням біологічних, психологічних та соціальних її складових.

Згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ, при лікуванні алкогольної залежності слід використовувати 4 підходи – фармакологічний (передбачає широке застосування лікарських засобів, спрямованих на досягнення тверезості та купіювання сомато-неврологічних розладів), психосоціальний (або психологічний; полягає у розробці та застосуванні спеціальних методик, що сприяють навчання хворих навичкам міжособистісного спілкування), поведінковий (використовуються методи умовно-рефлекторної терапії) та підхід, пов'язаний із впливом групи взаємодопомоги.

Останніми роками значно розширився арсенал фармакологічних препаратів для лікування алкогольної залежності. Більшість клініцистів вважають, що фармакологічні засоби є ефективними при купіюванні певних психопатологічних розладів; застосовувати їх слід цілеспрямовано, диференціально та з урахуванням особливостей клініки алкогольної залежності. Найвні методи фармакотерапії мають за мету модулювати функціонування дофамінергічної системи. В наркології широко обговорюється питання про використання антидепресантів нового покоління. Дані зарубіжних дослідників підтверджують, що ці препарати зменшують потяг до алкоголю, спричиняють зниження рівня вживання спиртних напоїв на 15-20%.

Проте для лікування алкогольної залежності фармакологічних методів недостатньо, тому додатково слід використовувати інші види терапії. До випробуваних часом методів лікування алкогольної залежності належать емоційно-вольове тренування за А.Т. Філатовим, емоційно-імперативне навчання за А.В. Паламарчуком, стрессопсихотерапія, емоційно-стрессова психотерапія патологічного потягу до алкоголю в період алкогольного абстинентного синдрому за С.І. Жижильовим, короткострокова емоційно-стрессова психотерапія за С.І. Табачниковим.

Також С.І. Табачниковим і співавт. запропоновано новий метод лікування алкогольної залежності в амбулаторних умовах шляхом впливу на зону нульової точки вушної раковини голками, виготовленими самими авторами. Методи медикаментозної, опосередкованої терапії засновані на новизні застосовуваних лікарських засобів і вірі пацієнтів у їхню ефективність. Так, метод терапії під умовною назвою «Торпедо» полягає у внутрішньовенному введенні 10 мл 25% розчину сульфату магнію з додаванням 1 мл 1% розчину нікотинової кислоти та 0,1 г метиленової сині, яке зумовлює бурхливу вегетативну реакцію. Використання методу «Торпедо» супроводжується імперативним навчанням відразу до алкоголю, сугестивною установкою на немінучість такої реакції і рази вживання алкоголю протягом обумовленого терміну утримання прийому спиртних напоїв. Існують і багато інших методик, в основі яких лежить вироблення аверсії до алкоголю.



Заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків), професор кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, віцепрезидент Громадської організації «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Наталя Олександрівна Марута привернула увагу аудиторії до того, як можна покращити лікування негативних симптомів при шизофренії.

– Шизофренія належить до 25 провідних причин інвалідності серед 10 найвитратніших для суспільства захворювань. Незважаючи на значні зусилля та інновації, успіхи в терапії та реабілітації цього захворювання залишаються незначними. Після регресу психотичних симптомів пацієнти із шизофренією повністю не відновлюють своєї якості життя внаслідок резидуальних негативних симптомів, депресії/тривоги, когнітивних порушень.

Негативна симптоматика суттєво впливає на глобальне функціонування; навіть після лікування пацієнтів із негативними симптомами не відбувається його значних позитивних змін порівняно з пацієнтами, у яких вони відсутні.

Негативні симптоми – основна особливість шизофренії, хронічного психічного розладу, на який страждає ≈1% населення світу. Оскільки розвиток негативних симптомів зумовлює вираженіші функціональні порушення порівняно з позитивними симптомами, їхнє лікування є актуальним і складним завданням сучасної психіатрії.

Комплексне лікування негативних симптомів у разі шизофренії передбачає використання антипсихотиків (при лікуванні негативних симптомів надається перевага антипсихотикам II покоління перед антипсихотиками I покоління), когнітивно-поведінкової терапії та арт-терапії.



Професор кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії та наркології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Борис Володимирович Михайлов зосередився на розладах психічної сфери внаслідок екстремальних психогенних чинників.

– Психогенні розлади при соціальних заворушеннях, стихійних лихах, масових катастрофах посідають особливе місце, адже можуть одночасно виникати у значній кількості людей. Цим визначається необхідність оперативної оцінки стану постраждалих, прогнозу розвитку розладів, а також проведення всіх можливих (у конкретних екстремальних умовах) корекційно-лікувальних заходів.

Психогенні розлади, що спостерігаються під час і безпосередньо після надзвичайних станів, об'єднують у 4 групи: непатологічні (фізіологічні) реакції, патологічні реакції, невротичні стани, реактивні психози.

Непатологічні (фізіологічні) реакції у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) упорядковані за діагностичною рубрикою Z 65.5 (переживання стихійного лиха, воєнних дій та інших подібних обставин).

Психогенні патологічні реакції діагностуються в рамках рубрики F 43.0 (гостра реакція на стрес). Найхарактерніші такі феномени: звуження свідомості зі збереженням орієнтування; суб'єктивне відчуття зміни часу; уявлення про відсутність ресурсів для виходу із ситуації; переживання загрози. При пом'якшенні або зникненні стресової ситуації симптоми слабшають протягом 8 год, а в разі збереження стресу – впродовж 48-72 год.

Психогенні невротичні стани ідентифікуються в межах діагностичного класифікатора F 4 – невротичні, пов'язані зі стресом і соматоформні розлади.

До реактивних психозів належать афективно-шокові реакції, реактивна депресія, ганзерівський синдром, псевдодеменція, пуерилізм, психогенний ступор – дисоціативний ступор.

Гостра реакція на стрес включає початковий стан «оглушення» з деяким звуженням поля свідомості та зниженням уваги, нездатність адекватно реагувати на зовнішні стимули і дезорієнтацію. Цей стан може супроводжуватися в подальшому або поглибленням (аж до дисоціативного ступору), або ажитацією і гіперактивністю.

ПТСР належить до реакцій на перенесену незвичайну ситуацію, яка може зумовлювати стрес у будь-якої людини (наприклад, ситуації характеризуються безпосередньою загрозою для життя, фізичної повноцінності людини тощо).

Розлади адаптації виникають у період адаптації до значної зміни в житті чи стресової життєвої події (включаючи наявність або можливість серйозної фізичної хвороби). Стресовий фактор може уражати інтегральність соціальної

мережі хворого (втрати близьких, переживання розлуки), ширшу систему соціальної підтримки та соціальних цінностей (міграція, стан біженця).

Медико-психологічні реабілітаційні заходи за розладів психічної сфери внаслідок екстремальних психогенних чинників мають ґрунтуватися на таких принципах, як ранній початок, комплексність, безперервне поетапне та послідовне застосування медико-психологічних і реабілітаційних заходів у певній визначеній послідовності залежно від характеру психічного розладу й реальних можливостей.

Психофармакотерапія за таких станів передбачає використання нейролептиків, антидепресантів, транквілізаторів, сомногенних препаратів, антиастенічної терапії (стимулятори кофеіноподібної дії, центральні психостимулятори, неспецифічні адаптогени-стимулятори, серотонінергічні та холінергічні стимулятори).

Сьогодні основним методом психотерапії, який є найефективнішим у лікуванні розладів адаптації та ПТСР, вважається когнітивно-поведінкова терапія. Травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія проводиться індивідуально від 10 до 12 сеансів залежно від часу початку психотерапії. Травмофокусовані втрачання не мають розпочинатися раніше ніж через 2 тиж після пережитої травми.



Завідувачка кафедри психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Яківна Пилигіна окреслила психодіагностичні методи в диференційній діагностиці депресивних розладів підліткового та молодого віку.

– Депресія (з лат. *deprimere* – тиснути, пригнічувати) – стан немотивованого стійкого неадекватного зниження настрою; супроводжується зниженням рухової, психічної активності, інстинктивної діяльності, вітальних функцій.

За класифікацією Е.С. Авербуха, до різновидів депресивних синдромів належать меланхолічний, астено-депресивний, obsesивно-депресивний, депресивно-іпохондричний, тривожно-депресивний, деперсоналізаційно-депресивний.

Сьогодні лікування за депресивних станів у світі отримують від 3 до 5% населення земної кулі. З кожним роком зростає поширеність депресивних станів серед підлітків і молоді. До лікування депресивних станів усе більше залучаються лікарі загальної практики. Вартість лікування в середньому складає 40 дол./тиж і триває від тижнів до декількох років.

В основі розвитку депресії завжди лежать деструктивні відносини в сім'ї (різні варіанти та підґрунтя). За депресії часто переважають поведінкові порушення (епатажна агресивність, імпульсивність, дисфоричність, гебоїдність). Спостерігаються високий ризик самоушкоджувальних (суїцидальних) дій, а також комбінування депресивних синдромів, поліморфність симптоматики, яка часто маскується сомато-вегетативними симптомами (соматоформними розладами) або схожістю із симптоматикою шизофренічного спектра: «юнацькою астеничною неспроможністю» («псевдосимплекс»-синдром, «метафізична інтоксикація», дисморфобія). Може зустрічатися коморбідне приєднання інших розладів (насамперед залежності від ПАР) і тяжких форм соціальної дезадаптації (наприклад, синдром хікікоморі).

Основним фактором розвитку депресивних розладів дитячого та підліткового віку є девіантні дитячо-батьківські відносини («патологічне» батьківство). Стан формується, коли основними стилями виховання стають надмірна опіка (емоційна залежність: «я все зроблю...», «а якщо...»), амбіційність (нав'язана гіпервідповідальність: «ти в мене...», «я в тебе вірю і знаю...»), пряма маніпулятивність («ти цим мене в труну вгоиши», «ти бачиш, до чого мене доводиш»), диктат (психологічне насильство, особливо при віктимності або пасивності (ескапізм) іншого дорослого), фарисейство (подвійні послання: «ти ж цього бажаєш, так?»), байдужість («одинокість у присутності», відсутність підтримки), віктимність («якби не ти, то в мене...»), жорстокість (пряме чи опосередковане фізичне насильство), сексуальне насильство (пряме чи опосередковане домагання).

Важливий метод лікування депресивних розладів – фармакотерапія, при цьому вимогами до препаратів у лікуванні депресивних розладів є доступність, ефективність, безпека, хороша переносимість за тривалого прийому, мінімальний ризик звикання, мінімальні лікарські взаємодії й побічні дії, швидкий початок дії (залежить від дози), можливість швидкого скасування без виникнення «синдрому відміни».

Залежно від різновиду депресивного синдрому використовуються різні препарати: ноотропи (на початковому етапі й етапі відновлення), транквілізатори (нетривалий час), антидепресанти (в середньотерапевтичних дозах із титруванням), СИЗС, ІЗЗСН, фітоседативні препарати (на етапі відновлення).

Підготував **Олександр Соловійов**

Бенфотіамін: фокус на терапевтичний потенціал

Тіамін (вітамін В₁) – важливий вітамін, який відіграє вирішальну роль в енергетичному обміні та метаболічних процесах організму загалом. Він необхідний для функціонування нервової системи, серця і м'язів. Дефіцит тіаміну (ДТ) спричиняє різноманітні розлади, зумовлені ураженням нервів периферичної та центральної нервової системи (ЦНС). Для компенсації ДТ розроблено попередники тіаміну з високою біодоступністю, представником яких є бенфотіамін. Пропонуємо до вашої уваги огляд досліджень щодо корисних терапевтичних ефектів тіаміну та бенфотіаміну, продемонстрованих у доклінічних і клінічних дослідженнях.

Загальновідомо, що тіамін – важливий нутрієнт для функціонування нервової системи. Він є попередником тіаміндифосфату (ТДФ) – важливого коферменту для транскеталази, піруватдегідрогенази та 2-оксоглутаратдегідрогенази (Bettendorff, 2012); відіграє важливу роль в енергетичному обміні. ДТ може спричинити серйозні ускладнення для організму, зумовлюючи ураження нервової та серцево-судинної систем, для функціонування яких потрібна значна кількість енергії (Sambon et al., 2021). Під ураженням нервової системи розуміють порушення синтезу нейромедіаторів, нуклеїнових кислот, а також стероїдних гормонів і жирних кислот (Chandrakumar et al., 2018).

При пероральному вживанні тіаміну його всмоктування є обмеженим, оскільки для цього потрібні специфічні транспортери. Бенфотіамін – синтетичне S-ацильне похідне тіаміну з підвищеною біодоступністю. Незважаючи на те що бенфотіамін вважають жиророзчинним аналогом тіаміну, він практично нерозчинний у гідрофобних і органічних розчинниках (Volvvert et al., 2008). За перорального вживання він дефосфорилується лужними фосфатазами в кишечнику до S-бензоїлтіаміну, який є ліпофільним, а також може проникати через клітинні мембрани. S-бензоїлтіамін дифундує через кишковий епітелій у кров, де перетворюється на вільний тіамін (Balakumar et al., 2010), що зумовлює вищі його концентрації у плазмі, ніж вживання звичайного тіаміну в таких самих дозах (Bitsch et al., 1991; Xie et al., 2014). Саме тому бенфотіамін часто використовують при станах, що супроводжуються ДТ (Balakumar et al., 2010; Hammes et al., 2003; Wu and Ren, 2006; Raj et al., 2018).

Тіамін і запалення

Встановлено, що тіамін модулює імунну відповідь, зменшуючи запалення й окислювальний стрес, є важливим кофактором у регулюванні та контролі функцій імунних клітин, включаючи Т-, В-клітини, природні клітини-кілери (Spinas et al., 2015). Під час проведення низки доклінічних досліджень установлено, що тіамін знижує продукцію прозапальних цитокінів TNF та IL-1 β , зменшуючи біль і запалення суглобів (Zaringhalam et al., 2016; Costa et al., 2021). Крім того,

завдяки збільшенню продукції антиоксиданту глутатіону він захищає імунні клітини від окисного ушкодження (Portari et al., 2016).

Дефіцит тіаміну

Розлади, спричинені ДТ, досить складні в діагностиці та мають різні прояви. При порушенні харчування розвивається гіпо- чи авітаміноз, на тлі вживання алкоголю – енцефалопатія Верніке – Корсакова й інші неврологічні розлади (Sriram et al., 2012). Саме тому важливо забезпечити достатнє надходження тіаміну з їжею або за потреби – з харчовими добавками.

В експериментальних і клінічних дослідженнях продемонстровано, що ДТ знижує щільність мієлінових волокон, що спричиняє ушкодження мієлінової оболонки з вибірковою загибеллю нейронів і пов'язаною з глутаматом ексайтотоксичністю (Ke and Gibson, 2004; Hazell and Butterworth, 2009; Polegato et al., 2019). Крім того, ДТ зумовлює ушкодження ділянок таламуса з розвитком помітних уражень у корі, мозочку та гіпокампі (Bâ, 2008; Chatterton et al., 2020), що, своєю чергою, спричиняє когнітивні й рухові порушення (Yu et al., 2018; Bâ, 2005; Mikkelsen et al., 2017). Відомо також, що тіамін бере участь у поглинанні серотоніну та γ -аміномасляної кислоти, дефіцит яких спричиняє клітинні аномалії, що зумовлюють порушення певних ділянок головного мозку та периферичної нервової системи. Отже, внаслідок зниження активності ТДФ-залежних ферментів, а також інших тіамінозалежних процесів ДТ у мозку зумовлює оксидативний стрес, лактоацидоз, нейрозапалення та ексайтотоксичність (Bettendorff, 2020).

Ранні ознаки ДТ, як-от відсутність апетиту, нудота, втома, проблеми з пам'яттю, порушення сну, біль у животі, слабкість, анорексія, є неспецифічними, тому їх легко не помітити. Зазвичай, особливо на ранніх стадіях захворювання, пацієнти добре реагують на замісну терапію тіаміном. Пізніше розвиваються незворотні ураження нервової системи, тому ефективність лікування знижується. Слід зауважити, що ДТ може спричинятися і такими факторами, як підвищена потреба чи надмірне виведення тіаміну, дієта, збагачена простими вуглеводами, споживання продуктів

або ліків, що містять антитіамінові компоненти, чи через генетичні мутації транспортерів/ферментів, залучених до метаболізму тіаміну (Liu and Luo, 2017). Низка досліджень демонструє низький рівень тіаміну в людей літнього віку (Bettendorff et al., 1996; O'Keeffe et al., 1994; Nichols and Basu, 1994), осіб із діабетом (Page et al., 2011), з ВІЛ/СНІДом (Butterworth et al., 1991; Müri et al., 1999), хворих на рак (Zastre et al., 2013) та пацієнтів із депресією (Mikkelsen et al., 2017). Крім того, вагітні й жінки, котрі годують грудьми, потребують збільшеного споживання тіаміну (понад рекомендованої добової норми) (Dhir et al., 2019). Саме тому субклінічний ДТ є досить поширеним явищем, ніж вважалося раніше (Bettendorff, 2020).

Діагностика ДТ часто ускладнена, оскільки відсутні доступні та надійні лабораторні тести. Звичайне дослідження сироваткової концентрації тіаміну недостатнє для визначення запасу останнього; натомість необхідно визначати активність транскеталази чи концентрацію ефіру ТДФ в еритроцитах (Manzetti et al., 2014).

Метаболізм і механізм дії бенфотіаміну

Хоча тіамін і використовувався для лікування розладів ДТ, через його низьку біодоступність розроблено декілька ліпофільних похідних тіаміну. Найдослідженішим і широко використовуваним похідним тіаміну є бенфотіамін. Для нього характерні вища біодоступність і абсорбція щонайменше в 5 разів, ніж еквівалентна доза тіаміну (Loew, 1996). Низкою досліджень засвідчено, що бенфотіамін безпечний та добре переноситься навіть у високих концентраціях (Pan et al., 2016; Gibson et al., 2020; Sheng et al., 2021; Bönhof et al., 2022; Manzardo et al., 2013). Дослідження фармакокінетики лікування бенфотіаміном на прикладі хвороби Альцгеймера (ХА) показало, що пік концентрації тіаміну в крові досягався через 1-2 год після приймання одноразової дози (Sheng et al., 2021).

Після перорального прийому в тонкому кишечнику бенфотіамін дефосфорилується до ліпофільної сполуки (S-бензоїлтіаміну), після чого легко проникає через ендотеліальні клітини та надходить у кров, де еритроцити перетворюють його на вільний тіамін (Balakumar et al., 2010). Частка

S-бензоїлтіаміну гідролізується в печінці до тіаміну та бензойної кислоти (Volvvert et al., 2008). Для отримання ліпофільного S-бензоїлтіаміну необхідне дефосфорилування, тому пероральний шлях введення вважається найефективнішим (Sambon et al., 2021).

Нейропротекторні ефекти бенфотіаміну

Нейропротекторний ефект бенфотіаміну вперше помічено при застосуванні для лікування діабетичної нейропатії (Stracke et al., 2008; Winkler et al., 1999; Haupt et al., 2005). У пацієнтів спостерігалось суттєве покращення показника нейропатії порівняно із плацебо (Haupt et al., 2005). Існують свідчення щодо ефективності бенфотіаміну в лікуванні пацієнтів з алкогольною полінейропатією (Woelk et al., 1998).

Низка нейродегенеративних захворювань пов'язана зі зниженою активністю тіамінозалежних ферментів: ХА, Паркінсона, Хантінгтона, синдром Верніке – Корсакова тощо (Gibson and Zhang, 2002). У пацієнтів із ХА зниження тіамінозалежних процесів корелювало із клінічними симптомами деменції (Gibson et al., 2013). Перші доклінічні дослідження свідчать про позитивний вплив бенфотіаміну на просторову пам'ять (Takashima, 2006). У невеликому неконтрольованому клінічному дослідженні пацієнтів із легкою та помірною ХА виявлено, що застосування бенфотіаміну сприяло покращенню когнітивних здібностей досліджуваних (Pan et al., 2016). При дослідженні ефективності та безпеки бенфотіаміну в пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями чи деменцією лікування було безпечним і ефективним (Gibson et al., 2020).

Бенфотіамін у лікуванні діабетичних ускладнень

Відомо, що за діабету спостерігається ДТ, який є попередником ТДФ, – кофактора важливих ферментів для внутрішньоклітинного метаболізму глюкози (Beltramo et al., 2008). Зниження рівня тіаміну в крові хворих із діабетом пов'язане з підвищеним нирковим кліренсом (Thornalley et al., 2007; Al-Daghri et al., 2015), тому для посилення метаболізму глюкози може бути корисним збільшення добової норми споживання тіаміну. В рандомізованому клінічному дослідженні встановлено, що тіамін знижує рівень глюкози в крові та концентрацію лептину (González-Ortiz et al., 2011). Клінічне випробування пацієнток із гестаційним діабетом показало, що додавання тіаміну протягом 6 тиж знижувало рівні певних маркерів запалення та окислювального стресу (Amirani et al., 2021).

Вивчався вплив бенфотіаміну і на розвиток діабетичних ускладнень. Так, Н. Hammes і співавт. (2003) виявили, що він пригнічує 3 основні шляхи розвитку ускладнень, пов'язаних із гіперглікемічним ушкодженням судин: шлях гексозаміну, утворення кінцевого продукту глікування і діацилгліцерол-протеїнкінази С.

➤ Бенфотіамін і нейрозапалення

Існують дані про зв'язок між рівнем тіаміну, виникненням запалення в ЦНС, про що свідчить активація мікроглії та збільшення продукції прозапальних цитокінів у різних ділянках мозку (Hazell et al., 2013). Протизапальну дію бенфотіаміну продемонстровано на культурах макрофагів (Yadav et al., 2010; Shoeb and Ramana, 2012), мікроглії (Bozic et al., 2015), дендритних клітинах (Djedovic et al., 2021). У макрофагах бенфотіамін знижував експресію прозапальних цитокінів і хемокінів, індуковану лікуванням ліполосахаридами (ЛПС) (Yadav et al., 2010). Так, було виявлено, що бенфотіамін пом'якшує індуковані стимуляцією ЛПС морфологічні зміни клітин мікроглії (Franco-Vocanegra et al., 2019). Установлено, що активація мікрогліальних клітин ЛПС зумовила розширення клітинного тіла, реорганізацію актинового цитоскелета й утворення мембранозв'язаних стресових волокон, тоді як бенфотіамін зменшив ці зміни, повернув розмір клітинного тіла до контрольного рівня, а також сприяв переміщенню індукованих ЛПС ушкоджених актинових волокон назовні клітини (Bozic et al., 2015). Такий вплив бенфотіаміну на морфологічні зміни спостерігався і в дендритних клітинах (Djedovic et al., 2021). S. Muller-Krebs і співавт. (2015) виявили, що бенфотіамін відновлює реорганізацію актинового цитоскелета подоцитів, які зазнали впливу високих концентрацій глюкози. Крім того, бенфотіамін пригнічував продукцію головних прозапальних цитокінів TNF та IL-6, одночасно

посилюючи продукцію протизапального цитокіну IL-10, знижував активацію фактора транскрипції NF-κB, регулятора запальних процесів у мікроглії (Bozic et al., 2015; Milosevic et al., 2022) та дендритних клітинах (Djedovic et al., 2021).

Дані експериментальних досліджень підтверджують зниження експресії запальних маркерів, а також окисного стресу й апоптозу на тлі застосування бенфотіаміну, що свідчить про його ефективність у лікуванні запального та нейропатичного болю (Sánchez-Ramírez et al., 2006; Ahmed et al., 2020). Також бенфотіамін проявив нейропротекторну та протизапальну дію при експериментальній таупатії (Tapias et al., 2018) шляхом зменшення експресії iNOS, ЦОГ-2, TNF, IL-1β і NF-κB p65 у тварин, які надмірно експресують ген тау з мутацією P301S (зумовлює лобно-скроневу деменцію в чоловіків). Ці результати демонструють потенціал бенфотіаміну для використання в лікуванні захворювань з патологією тау-білка (Tapias et al., 2018).

➤ Бенфотіамін за патології окисного стресу

Крім посилення запальних процесів, у разі ДТ в організмі спостерігаються збільшення продукції активних форм кисню і розвиток окисного стресу (Hazell et al., 2013). ДТ стимулює продукцію таких маркерів, як гемоксигеназа, супероксиддисмутаза, молекула міжклітинної адгезії 1, ендотеліальна синтаза оксиду азоту, індуцибельна синтаза оксиду азоту, феритин і малоновий діальдегід (Liu et al., 2017; Gibson and Zhang, 2002), посилює апоптоз (Hazell et al., 2013), перекисне окиснення ліпідів, зміну рівнів антиоксидантних ферментів (Liu et al., 2017). Було показано, що тіамін усуває патологію окисного стресу навіть в умовах, не спричинених ДТ (Gibson and Zhang, 2002). Результати Bozic і співавт. (2015) продемонстрували, що бенфотіамін пригнічує окислювальний стрес і активує антиоксидантну систему в активованих мікрогліальних клітинах BV-2.

ВИСНОВКИ

Бенфотіамін – це сполука, відмінна за структурою від тіаміну. За потрапляння до організму людини при пероральному вживанні перетворюється на тіамін. Клінічне використання бенфотіаміну продемонструвало багатообіцяльний терапевтичний потенціал у разі різноманітних розладів, зокрема з високим сироватковим рівнем цукру й окислювальним стресом.

Одна із ключових особливостей тіаміну та бенфотіаміну – здатність запобігати ускладненням, спричиненим гіперглікемією, а також усувати їх. Водночас зазначається, що бенфотіамін є ефективнішим у запобіганні діабетичної нейро- та нефропатії, що здебільшого пов'язано зі здатністю останнього підвищувати внутрішньоклітинні рівні тіамінпірофосфату – коферменту, який бере участь у метаболізмі глюкози.

Ще одна відмінність тіаміну та бенфотіаміну полягає у їхній здатності захищати від ушкоджень, спричинених окислювальним стресом. В експериментальних моделях доведено, що бенфотіамін є ефективнішим у зниженні окисного стресу та запобіганні ушкодженню клітин.

Отже, отримані дані підтверджують позитивний ефект лікування бенфотіаміном розладів, зокрема ДТ, діабету, алкоголізму та нейродегенеративних захворювань.

Загалом бенфотіамін – багатообіцяльний ефективний терапевтичний засіб для покращення функції нейронів, захисту від запалення та загибелі клітин ЦНС, спричинених окислювальним стресом, тому може активно застосовуватися в рутинній клінічній практиці.

ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Доктор медичних наук, професор Надія Миколаївна Жердєва

– Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) – підвищений уміст у крові амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ); вважають незалежним фактором ризику серцево-судинної патології та інших захворювань. Відомо, що підвищення ГЦ >5 ммоль/л спричиняє збільшення показників загальної смертності на 49%, онкологічної – на 26%, кардіоваскулярної – на 50% (Shaiba et al., 2019). Однією із причин, що зумовлює ГГЦ, є дефіцит вітамінів групи В. Так, серед симптомів і наслідків дефіциту вітамінів В виокремлено такі: когнітивні ураження (деменція, ХА, шизоїдний синдром); неврологічні розлади (епілепсія, розсіяний склероз); психологічні розлади (депресія, тривожні стани, розлади особистості).

Водночас представлено дані щодо ДТ у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, а також його вплив на розвиток ускладнень. Зазначено, що вітамін В₆ є кофактором транскетотрази, яка бере участь в обміні глюкози та блокуванні патологічних шляхів її розпаду, отже, й блокуванні окисного стресу. Згідно з даними дослідження Thornalley та співавт. (2007), концентрація тіаміну в плазмі крові є на 75-76% нижчою в осіб із цукровим діабетом порівняно з контрольною групою. В пацієнтів із цукровим діабетом сироватковий уміст вітаміну В корелює з тяжкістю нейропатії. Існують свідчення того, що на тлі ДТ в осіб із цукровим діабетом удвічі збільшується розмір атеросклеротичної та амілоїдної бляшки у корі, гіпокампі, таламусі (Gibson et al., 2016).

Вітамін В₆ (піридоксин) також бере участь в обміні ГЦ. До факторів ризику розвитку дефіциту піридоксину (ДП) належать період швидкого росту, надмірне вживання алкоголю і кави, збільшення в раціоні білкових продуктів, що підвищує потребу організму в піридоксині, куріння, літній вік, застосування оральних

контрацептивів. Вітамін В₆ має багато залежних ензимів, які беруть участь у метаболізмі нейротрансмітерів: дофамін, норадреналін, серотонін, гліцин, D-серин, глутамат, гістамін тощо; вони, своєю чергою, впливають на емоційний стан, пам'ять, розвиток депресії, тому існує потреба в адекватній корекції ДП для профілактики розвитку когнітивних порушень.

У розвитку депресивних станів також бере участь мозковий нейротрофічний фактор, який за нормального рівня підвищує нейрональну активність мозку. Зниження його рівня спричиняє апоптоз, атрофію нервової тканини, а це, своєю чергою, порушує нейрогенез, нейродиференціацію та впливає на тривалість життя клітин. Саме тому нормалізація рівня цього показника є надважливим завданням. Дослідження E. Dief і співавт. (2015) демонструють, що піридоксин бере безпосередню участь у нормалізації рівня мозкового нейротрофічного фактора. Інші випробування доводять, що додавання до схеми лікування вітаміну В₆ у пацієнтів із цукровим діабетом і ХА зумовлює покращення мозкової перфузії та когнітивних функцій через 24 міс лікування (Pan et al., 2016).

Представлені результати досліджень та їхній аналіз свідчать про позитивний вплив застосування препаратів вітамінів групи В із метою корекції неврологічних і когнітивних порушень, профілактики ускладнень гіперглікемії. Саме тому необхідно активно залучати до лікування саме комплексні препарати групи В, які відповідають світовим стандартам і сучасним рекомендаціям. До таких засобів належить Мільгама® – комплексний препарат вітамінів групи В. Мільгама® розчин для ін'єкцій (ампули 2 мл) містить в 1 мл тіаміну гідрохлорид 50 мг, піридоксину гідрохлорид 50 мг і ціанокобаламін 500 мкг. До складу таблетованої форми входять 100 мг бенфотіаміну та 100 мг піридоксину гідрохлориду. Рекомендуються розпочинати лікування із внутрішньом'язового введення препарату Мільгама® впродовж 10 днів із подальшим переходом на таблетовану форму.

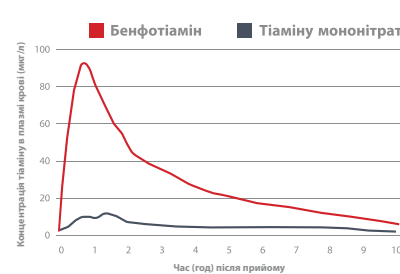
Підготувала Людмила Суржко

milgamma®

МІЛЬГАМА® ІЗ БЕНФОТІАМІНОМ ДОЗВОЛЯЄ ВІДНОВИТИ ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ В₁ У 5 РАЗІВ ЕФЕКТИВНІШЕ ЗА ТІАМІНУ МОНОНІТРАТ



Пероральний прийом з еквімолярною кількістю тіаміну: 100 мг бенфотіаміну проти 70,2 мг тіаміну мононїтрату



- X5 вища біодоступність (AUC_{0-10h})
- X7 вища концентрація в плазмі крові
- Можна безпечно комбїнувати з лікарськими засобами для лікування цукрового діабету
- Сприяє відновленню нервової тканини



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В₁ у комбїнації з вітаміном В₆ та/або вітаміном В₁₂. Склад. 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. Лікарська форма. Таблетки. Показання. При неврологічних захворюваннях, зумовлених дефіцитом вітамінів В₁, В₆. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом вітаміну В₁ протипоказаний при алергічних реакціях. Прийом вітаміну В₆ протипоказаний при виражених хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо, заповнивши достатньою кількістю рідини. Побічні ефекти. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку серцево-судинної системи: тахікардія. З боку м'язової системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілаксія; хронічна втома. З боку шкіри: шкірні висипання, свербіж. У важких випадках — шокосий стан. Категорія відпуску. Без рецепта. Рік. МОЗ України № 1548/06/01/1. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

wörwag
PHARMA



О.Л. Товажнянська

Особливості ведення пацієнтів із торакалгією

Торакалгія – симптом, пов'язаний із захворюваннями хребта. Проте біль у грудній клітці може зустрічатися за багатьох інших захворювань, тому лікарям загальної практики важливо проводити ретельну диференційну діагностику цього патологічного стану та своєчасно визначити, в яких випадках торакалгії необхідна консультація невролога.

В березні відбувся семінар «Академія сімейного лікаря. Біль у грудній клітці. Алгоритм дій сімейного лікаря та перенаправлення до профільного спеціаліста». Слово мала завідувачка кафедри неврології Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олена Леонідівна Товажнянська з доповіддю «Торакалгія. Коли потрібен невролог».

Торакалгія – один із найпоширеніших симптомів у практиці невролога та лікаря загальної практики. Біль у грудній клітці є причиною 1-3% усіх звернень по медичну допомогу. Згідно з даними різних авторів, поширеність торакалгії у загальній популяції сягає 20-40%, а кожен 5-й пацієнт первинної ланки страждає саме через цей тип болю.

У широкому сенсі термін «торакалгія» означає будь-які прояви болю в грудній клітці, у вужчому розумінні – біль у грудному відділі хребта. Цей симптом може зустрічатися за низки захворювань, причому нерідко при загрозливих для життя станах.

Розвиток спондилогенних дорсалгій насамперед пов'язаний з особливостями анатомії шийного (слабкий м'язовий корсет у ділянці шиї; невеликі розміри, низька механічна міцність хребців шийного відділу за високого навантаження на одиницю площі диска; наявність вузьких міжхребцевих отворів; шийний відділ має максимальну рухливість) і попереково-крижового відділу (найбільші хребці в усьому хребті, що пояснюється максимальним навантаженням на нижній відділ хребта; хребці грудного відділу та крижів малорухомі – це потребує від хребців поперекового відділу підвищеної рухомості, що забезпечує можливість поворотів корпусу в сторони, рухів корпусу в сагітальній і фронтальній площинах, а також комбіновані повороти, нахили).

До м'язово-скелетних причин розвитку торакалгії належать міофасціальний больовий синдром, міалгії м'язів грудного відділу; протрузії або грижі міжхребцевого диска, стеноз хребетного каналу, спондилолітез і нестабільність; сколіоз, кіфосколіоз, лордоз, сколіотична постава, хвороба Шейермана – Мау; артропатичний синдром фасеткових та реберно-поперекових суглобів; злоякісні новоутворення хребта; запальні (анкілозуючий спондиліт) та інфекційні ураження (остеомиєліт, епідуральний абсцес, туберкульоз); компресійні переломи тіл хребців унаслідок травм або остеопору.

Соматичними причинами торакалгії можуть бути кардіальна патологія (інфаркт міокарда, стенокардія), хвороби шлунково-кишкового тракту (гастроєзофагеальний рефлюкс, виразкова хвороба), захворювання легень (на тлі температури, кашлю), герпетичне ураження міжреберних нервів (локальний висип на ділянці

дерматома), захворювання молочних залоз, вагітність, психогенні порушення (при емоційній перенарузі, стресі, тривозі, депресії, панічних атаках тощо).

➔ До т. зв. червоних прапорців торакалгії, обумовленої соматичними або м'язово-скелетними причинами, належать:

- за кардіальної патології – стискальний, тиснучий, пекучий біль за грудиною, в центрі грудної клітки, з іррадіацією в ліве плече, руки, щелепу, спину; такий біль триває ≈15 хв; спостерігається позитивна реакція на нітрати;
- при патології шлунково-кишкового тракту – біль у верхній ділянці живота, що віддає в ліву половину грудної клітки, лопатку, грудний і поперековий відділи хребта, ліве та праве під掖ер'я, після прийому їжі або «голодні» болі, печія, відрижка кислим, нудота, блювання на висоті болю, що надає полегшення; схильність до закріпів;
- у разі інфекційного ураження хребта – наявність лихоманки, локальної хворобливості та місцевого підвищення температури в паравертебральній ділянці;
- за новоутворень хребта – різке зменшення маси тіла, онкологія будь-якої локалізації в анамнезі, збереження болю в спокої та вночі;
- при компресійному переломі хребців – тривалий, інтенсивний біль, що стягує, або пекучого характеру в зоні певного сегмента; супроводжується нетривалими прострілами, посилюється вночі та при рухах у грудному відділі хребта;
- в разі постгерпетичної невралгії – інтенсивний, стріляючий, пекучий біль у зоні певного корінця, висипи в зоні ураженого міжреберного нерва,

явища гіперестезії, гіпералгезії та гіперпатії в уражених сегментах;

- за травм ребер – пекучі болі в зоні сегментарної іннервації, що посилюються під час вдиху або руху грудної клітки, сегментарна гіпералгезія або гіперестезія.

Необхідність консультації невропатолога при торакалгії виникає у випадках, коли потрібно виключити кардіальну, шлунково-кишкову патологію та червоні прапорці. Інші випадки: наявність болю ниючого, колючого, стріляючого характеру; локалізація болю в зоні іннервації міжреберного нерва/нервів або іррадіація в ділянці нервів; посилення болю за різких рухів, тривалого статичного навантаження, напруження м'язів; наявність чутливих порушень (гіпестезія, гіперестезія, алодинія – виникнення болю у відповідь на невольний стимул).

Особливості міофасціального болю – його тупий характер і локалізація в глибині тканин. Інтенсивність болю варіює від незначної тяжкості до сильних і болісних відчуттів. Біль локалізований у межах ураженого м'яза, має досить чітко окреслену зону відображеного болю та стабільне розташування тригерних точок. Вторинні тригери закономірно формуються у м'язах-синергістах, які постійно перенавантажено через зниження навантаження на уражений м'яз. При вдиху, чханні, кашлі, поворотах і нахилах тулуба спостерігається посилення больових відчуттів.

У разі залучення до процесу певних м'язів визначається відповідна локалізація болю. Так, при міофасціальній дисфункції великого грудного м'яза біль виникає у передній ділянці грудної клітки, зовнішній ділянці плеча та передпліччя, спостерігаються хворобливі відчуття в молочній залозі. При залученні найширшого м'яза спини відчувається злоякісний біль у спині, що не усувається за розтягування м'яза або зміни пози; ділянки м'язової групи навколо грудни – біль за грудиною; малого грудного м'яза – больові відчуття, схожі на симптом стенокардії; м'яза, що піднімає лопатку, – біль у шийному відділі та вздовж внутрішнього краю лопатки; верхнього заднього зубчастого м'яза – біль у верхній ділянці спини та під лопаткою; ромбоподібного м'яза

– біль між медіальним краєм лопатки, хребтом (Oros M., Sapiha I., 2021).

До великих (обов'язкових) критеріїв міофасціального больового синдрому належать скарги на регіональний біль, наявність тугого тяжу в м'язі при пальпації та ділянки підвищеної чутливості в межах «тугого» тяжу, характерний патерн відображеного болю або розладів чутливості (парестезій), обмеження обсягу рухів. Малі критерії (необхідна наявність щонайменше 1 із 3): виникнення болю чи розладів чутливості при стимуляції (пальпації) тригерних точок, локальне скорочення за пальпації тригерних точок, зменшення болю під час розтягнення м'яза або ін'єкції у місце ураження.

Важливою у підвищенні фасціального тону є роль стресу, який спричиняє стан напруження. Постійний стресовий фактор у комбінації з адреналіном підтримують фасціальний тонус, який, своєю чергою, підтримує стресовий момент (Saubesand, 1996; Bruin, 2014). Симпатична іннервація за стресу асоційована з наявною дилатацією артерій, порушенням складу плазми та трофіки в самих м'язах, а особливо у фасціях, зумовлюючи в них морфофункціональні зміни (Bruin, 2014). Біль обмежує рухи, що спричиняє атрофію м'язів і зміни в сполучній тканині. Отже, згодом біль стає не функціональним, а органічним (Bruin, 2014), що збільшує стресове навантаження.

Основний симптом міжреберної невралгії – пекучий, гострий або стріляючий біль, що може посилюватися навіть під час виконання легких фізичних вправ. Локалізація болю визначається на одному боці грудної клітки або больові відчуття можуть мати оперізувальний характер. Спостерігаються простріли інтенсивних болів у хребет, шию, руку на боці ураження. Можуть визначатися прояви напруження м'язів грудної клітки в ділянці патологічного процесу (м'язовий дефанс), парестезії, відчуття оніміння, печіння шкірних покривів, гіпер- або гіпестезія.

Окремим варіантом міжреберних невралгій є постгерпетична невралгія. Її основний симптом – пекучий, гострий або стріляючий біль навколо ребер, у верхній ділянці спини. Біль може посилюватися навіть при

виконанні легких фізичних вправ. Для постгерпетичної невралгії характерним є висип, що може зумовлювати свербіж, підвищена чутливість шкіри навіть до одягу (гіперпатія, алодинія, дизестезія), а також гіпестезія у відповідній ділянці шкіри.

Діагностика торакалгії передбачає ретельний збір анамнезу і скарг, огляд (обмеження рухів, порушення біомеханіки та симетричності скелетно-м'язової системи, наявність висипу на шкірі), пальпацію м'язів із виявленням їхнього напруження, наявністю активних тригерних точок, соматичний огляд, відповідне обстеження, неврологічний огляд (виявлення чутливих й інших розладів).

Під час діагностики торакалгії лікар має звернути особливу увагу на такі критерії: вік пацієнта <20 або >55 років; наявність постійного прогресувального болю, який не купіюється знеболювальними засобами; тиснучий або пекучий біль за грудиною; травми в анамнезі; прийом стероїдів >6 міс; наявність в анамнезі онкологічної патології, хронічного обструктивного захворювання легень, ішемічної хвороби серця, ревматичних захворювань; наявність неврологічного дефіциту (оніміння, параліч кінцівок, порушення сечовипускання, дефекації); наявність інших ознак захворювань із групи червоних прапорців.

Мета лікування неспецифічних торакалгій – якнайшвидше відновлення активності пацієнта, запобігання

хронізації больового синдрому, поліпшення самопочуття та якості життя пацієнта. Процес лікування має розпочинатися з корисних порад, які включають інформування хворого про сприятливий прогноз і доброякісний характер захворювання. Пацієнту слід уникати перенапруження та значних навантажень на хребет і м'язи, ліжкового режиму, який негативно впливає на процес реабілітації. Важливим є поліпшення стилю життя і щоденна помірна фізична активність. Рекомендовано використання технік подолання стресу (психосоцвіта,

методики подолання стресу, вправи на розслаблення м'язів).

Немедикаментозне лікування передбачає адекватне застосування постізометричної релаксації, м'якотканинних мануальних методик, біомеханічної корекції хребта, рефлексотерапії, фізіотерапії, різних видів масажу, фізичної реабілітації. Для корекції психоемоційних порушень (тривоги, депресії тощо) застосовуються психосоцвіта, психотерапія, когнітивно-поведінкова терапія.

Медикаментозне лікування передбачає ефективне знеболювання

(нестероїдні протизапальні препарати за ноцицептивного болю), міорелаксанти, комбіновані препарати вітамінів В, що надає змогу скоротити термін лікування та сприяє підвищенню ефективності немедикаментозних методів лікування.

Лікування постгерпетичної невралгії через невропатичний характер болю є специфічним: використовуються препарати ацикловіру, антиконвульсанти (прегабалін, габапентин), антидепресанти (дулоксетин); нестероїдні протизапальні препарати не застосовують.

Висновки

- Своєчасна діагностика та корекція торакалгій дозволяють підвищити якість життя пацієнтів, запобігти хронізації больового синдрому, уникнути небезпечних ускладнень.
- Для збереження здоров'я та життя пацієнтів необхідним є виключення захворювань із групи червоних прапорців.
- При веденні пацієнтів із торакалгією важлива оцінка психогенних причин або факторів болю.
- Терапія за торакалгією має бути комплексною, адекватною генезу виявлених джерел болю і стадії захворювання. Найефективнішим є поєднання порад щодо корекції стилю життя, патогенетично обґрунтованої фармакологічної терапії, немедикаментозних методів.

Підготував *Олександр Соловійов*

37

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Застосунок для смартфонів може прокласти шлях до лікування лобно-скроневої деменції в осіб віком до 60 років

Лобно-скронева деменція (ЛСД) – руйнівний неврологічний розлад, який часто проявляється в середньому віці (40-60 років) і зазвичай спричинений мутаціями генів, що кодуєть специфічні для мозку білки (наприклад, тау-білок, програнулін). Дослідженню захворювання перешкоджають проблеми з ранньою діагностикою та труднощі з відстеженням того, як люди реагують на лікування, котре, імовірно, буде ефективним лише на ранніх стадіях. Щоби вирішити цю проблему, дослідницька група Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (США) створила когнітивні тести за допомогою мобільного застосунку та з'ясувала, що він може виявити ранні ознаки ЛСД осіб, генетично схильних до захворювання, але без симптомів. Ці тести були принаймні такими ж чутливими, як нейропсихологічні оцінки, зроблені в клініці.

Учені співпрацювали з програмною компанією Datacubed Health, яка розробила платформу, що містить тести виконавчих функцій, як-от планування та визначення пріоритетів, концентрація уваги і контроль імпульсів. За ЛСД частина мозку, відповідальна за виконавчі функції, зменшується в міру прогресування хвороби. Багато даних, зібраних застосунком, включаючи записи голосу та рухи тіла, дозволили дослідникам розробити нові тести, які допоможуть із ранньою діагностикою та моніторингом симптомів. Програмісти розробили можливість записувати мову, поки учасники проходили кілька різних тестів. Також вони створили тести на точні й сповільнені рухи, рівновагу та різні аспекти мови.

Нині понад 30 клінічних випробувань ЛСД тривають або перебувають на стадії планування, включаючи одне, за результатами якого буде створено перший препарат, схвалений для уповільнення прогресування захворювання. Дослідники сподіваються, що нова мобільна технологія прискорить роботу. Як і у випадку із хворобою Альцгеймера, вважається, що пацієнти з такою деменцією найбільш сприйнятливі до лікування на ранній стадії, в ідеалі ще до появи симптомів. Більшість пацієнтів із ЛСД дізнаються про свій діагноз на доволі пізній стадії захворювання, оскільки симптоми помилково приймають за психічні розлади.

Джерело: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2816782>

Мініатюрний стимулятор мозку як альтернатива лікування депресії та інших психіатричних розладів

Інженери Університету Райса, приватного дослідницького закладу в Х'юстоні, штат Техас (США), розробили найменший імплантований стимулятор мозку. Завдяки новітній технології магнітоелектричної передачі енергії пристрій розміром із горошину, розроблений у лабораторії університету за співпраці з компанією Motif Neurotech, можна жити без дротів через зовнішній передавач і використовувати для стимуляції мозку через тверду оболонку. Пристрій, відомий як Digitally programmable Over-brain Therapeutic (DOT – цифровий поза мозковий метод терапії), може революціонізувати лікування депресії та інших психіатричних або неврологічних розладів.

Дослідники вже довели, що їхній мініатюрний пристрій може активувати моторну кору, і це призводить

до того, що пацієнт рухає рукою. У майбутньому вони зможуть розмістити імплантат над іншими частинами мозку, наприклад над префронтальною корою, що, як очікується, покращить лікування пацієнтів із депресією або іншими розладами. Технологія заснована на матеріалі, який перетворює магнітні поля на електричні імпульси. Цей процес дуже ефективний у невеликих масштабах і має чудову стійкість до зсуву, тобто не потребує складних маневрувань для активації та керування. Пристрій завширшки 9 мм може видавати 14,5 вольт стимуляції.

Для імплантації знадобиться мінімально інвазивна 30-хвилинна процедура. Імплантат і розріз будуть практично непомітними, пацієнт зможе повернутися додому того ж дня. Працівники лабораторії передбачають легке використання технології: лікар призначатиме лікування та надаватиме вказівки щодо використання пристрою, а пацієнти збережуть повний контроль над тим, як проводиться терапія. Повернувшись додому, пацієнт натискає «старт» на своєму телефоні або розумному годиннику, після чого електрична стимуляція від імплантата активує необхідну нейронну мережу всередині мозку.

Для деяких станів, наприклад для епілепсії, пристрій може бути увімкненим постійно або протягом тривалого часу, а для таких розладів, як депресія та обсессивно-компульсивний розлад, для досягнення бажаних змін у функціонуванні цільової нейронної мережі може бути достатньо режиму лише кількох хвилин стимуляції на день. Зараз Motif Neurotech перебуває в процесі очікування схвалення FDA для довгострокових клінічних випробувань на людях. Усі охочі можуть зареєструватися на вебсайті компанії, щоби дізнатися, коли і де вони розпочнуться.

Джерело: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adn0858>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com

<https://health-ua.com>

Активна розумова діяльність в умовах сьогодення: нутритивний підхід для збереження когнітивного та фізичного здоров'я

Події останніх 5 років є неабияким викликом для психічного стану кожного українця: спочатку – пандемія коронавірусу та запроваджені через неї карантинні обмеження, а далі – повномасштабне російське вторгнення, що триває уже понад 2 роки. Все це спричиняє погіршення психічного здоров'я населення. Такі надзвичайні ситуації, що характеризуються загрозою з невизначеною тривалістю, створюють масивне стресове навантаження, яке підсилюється відчуттям самотності та відчуженості, підвищують тривожність, а також є підґрунтям розвитку психічних розладів. Відомо, що ці стани порушують розумову діяльність, тобто перешкоджають концентрації та аналізу інформації.

Взаємозв'язок фізичного та когнітивного здоров'я

Психічне здоров'я чинить значний прямий та опосередкований вплив на ментальне або психічне здоров'я. Непрямий вплив психічного здоров'я на фізичне здоров'я опосередковується вибором способу життя та соціальною взаємодією, а взаємозв'язок минулого фізичного здоров'я з нинішнім психічним здоров'ям – рівнем фізичної активності (Ohrnberger J. et al., 2017). Слід зауважити, що опосередкований вплив фізичної активності (як на фізичне, так і на психічне здоров'я) є позитивним, породженим позитивним зв'язком покращення фізичного та психічного здоров'я. Кращий стан фізичного та психічного здоров'я зумовлює значнішу фізичну активність, яка, своєю чергою, має позитивний зв'язок із покращенням психічного та фізичного здоров'я (Gerber M. et al., 2009).

За результатами численних досліджень доведено стійкий зв'язок між вищими рівнями

фізичної активності й покращенням когнітивних показників, особливо пам'яті та здатності до навчання (Cotman C.W. et al., 2002; Cotman C.W. et al., 2009). Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, регулярна фізична активність знижує ризик погіршення показників когнітивних функцій у людей різного віку (Chang M. et al., 2010; Dik M. et al., 2003) з деякими доказами того, що фізична активність є особливо корисною для осіб середнього віку, адже сприяє пришвидшенню обробки інформації, покращенню пам'яті, показників виконавчих функцій.

Залучення до розумової діяльності також забезпечує нейропротекторні та нейропластичні переваги. Вищий рівень освіти, який є запорукою когнітивного резерву, пов'язаний зі зниженим ризиком когнітивних порушень (Ngandu T. et al., 2007) навіть у тих, хто має генетичні схильності високого ризику (наприклад, носії аполіпопротеїну E4) (Wang H.X. et al., 2012; Ferrari C. et al., 2014), імовірно, через підвищення порогу, за якого порушення стають

клінічно маніфестними (Members E.C.C. et al., 2010). Люди, які займаються когнітивно вимогливою професійною діяльністю, дозволяють і соціальною активністю, демонструють знижений ризик когнітивних розладів із віком (Smart E.L. et al., 2014). Дозвілля, яке продемонструвало прокогнітивний ефект, включає читання, дискусійні групи, використання комп'ютера, участь у карткових і настільних іграх, розгадування головоломок, гру на музичних інструментах і вивчення іноземної мови (Curlik D.M. et al., 2013).

В основі впливу розумової діяльності, дозвілля та соціальної активності на пізнання лежить концепція, яка називається «резерв». Відповідно до резервної гіпотези, порушення пізнання стають явними після того, як пул мозку та когнітивних ресурсів виснажується. Мозковий резерв належить до структурних відмінностей, які підвищують толерантність до патології, тоді як когнітивний резерв – до варіативності підходу до виконання завдань. Ідея резерву мозку випливає з досліджень, які показують, що виникнення деменції є рідшим в осіб, котрі займаються інтелектуально стимулювальною діяльністю, менше відчувають атрофію гіпокампа з віком (Valenzuela M.J. et al., 2018). Крім того, вважається, що збагачене середовище, насичене складною діяльністю, сприяє утворенню нових дендритних гілок і синапсів. Потім ці морфологічні зміни поглиблюють здатність мозку чинити опір інсульту, одночасно підвищуючи кількість гліальних опорних клітин, посилення капілярної мережі мозку, а також індукцію та включення нових нейронів (Phillips C., 2017).

Дієтичні фактори когнітивного здоров'я

Відомо, що нестача або незбалансована кількість у раціоні харчування необхідних поживних речовин, які сприяють нормальному, непатологічному функціонуванню організму, може зумовити порушення когнітивних навичок і погіршення психічного здоров'я, особливо коли йдеться про тривогу чи розлади настрою, як-от депресія та/або підвищення рівня стресу (Baldó D., 2023). Наприклад, надмірне надходження цукру корелює з більшою частотою депресивних розладів; і навпаки, рівень глюкози, нижчий за оптимальний (як при реактивній гіпоглікемії), спричиняє типові симптоми тривожних розладів, як-от задуха, пришвидшене серцебиття, відчуття запаморочення тощо (Shinkov A. et al., 2018). Дефіцит вітамінів, макро- та мікроелементів за специфічної схильності може сприяти запуску патологічних змін у кишечнику, а це стає причиною більшої чутливості до стресу, тривоги чи депресії, що є похідним від двоспрямованого зв'язку кишково-мозкової осі (Mayer E. et al., 2016; Lange K.W. et al., 2020; Tao H. et al., 2020).

Зв'язок між психічним добробутом і обранням збалансованого харчування часто є двобічним. Наприклад, зміни в дієті можуть впливати на психічні розлади через прямий вплив на настрої, тоді як розвиток психічних розладів здатен зумовити зміни харчових звичок (Freeman M.P. et al., 2011). Так, стрес

може впливати через мозок, спричиняючи переїдання (Williamson D.F. et al., 2002), що зумовлює збільшення маси тіла чи метаболічний синдром, а також сприяє розвитку таких розладів, як депресія через функціональні та/або соціальні порушення (Moazzami K. et al., 2019). З іншого боку, зміни харчових звичок, у т. ч. надмірне споживання висококалорійної обробленої їжі, спричиняють сучасні реалії життя (Hidaka V.H. et al., 2012). Це може зумовити розвиток психічних розладів, у т. ч. депресію, в тих, у кого харчова профілактика добре задокументована в літературі (Berk M. et al., 2012; Parker E. et al., 2014).

До розвитку когнітивних порушень, як-от розлади уваги та пам'яті, причетні відхилення в пластичності нервової тканини, активності нейродегенеративних процесів і антиоксидантної системи (Diniz B.S. et al., 2018). Фізіологічний перебіг вищезазначених процесів можливий лише при надходженні необхідних поживних речовин з їжі (Guimaraes L.R. et al., 2014).

Екстракт гінґко білоба – ефективний засіб для підтримки психічного та когнітивного добробуту

Одним зі джерел біологічно активних компонентів, необхідних для фізіологічного та психологічного добробуту, є препарати рослинного походження, як-от Квадевіт Меморі (виробник – ПраТ «Київський вітамінний завод»), що, крім незамінних вітамінів і мікроелементів, містить у своєму складі екстракт гінґко білоба.

Впродовж останніх 15 років проведено чимало наукових досліджень біологічної дії екстракту гінґко білоба, які описували його позитивний вплив на психічну діяльність (Mix J.A. et al., 2000; Canter P.H. et al., 2002). Виявилось, що він діє синергічно на різноманітні процеси, що беруть участь у гомеостазі запалення й окисного стресу, забезпечуючи захист мембрани та модуляцію нейротрансмісії (Poppel E., 1997). Вважається, що ці властивості – основа його впливу на центральну нервову систему, що проявляється посиленням певних нейрокогнітивних процесів. Вживання екстракту рослини покращує показники пам'яті, особливо аспекти епізодичної пам'яті, ефективність пошуку, кконсолідацію/зберігання нещодавно вивченого матеріалу, а також прискорює процеси візуального розпізнавання (Mix J.A. et al., 2002).

Така підтримка активної розумової діяльності протидіє стресу, зберігає когнітивне та фізичне здоров'я, допомагає дотримуватися здорового способу життя. Про це свідчать результати іншої роботи, учасниками якої стали добровольці без когнітивних порушень (Cieza A. et al., 2003). Під час проведення дослідження вчені оцінювали судження суб'єктів про власне психічне здоров'я, загальний стан здоров'я і якість життя. Виявилось, що вживання екстракту гінґко білоба забезпечувало покращення показників самооцінки психічного здоров'я та якості життя, при цьому невідомих побічних ефектів або непереносимості препарату помічено не було.

Отже, екстракт гінґко білоба можна розглядати як природний засіб, що може сприятливо впливати на когнітивний і психічний стан людини, а це дозволяє їй переживати стресові періоди життя з найменшим дискомфортом, розвивати свої здібності повною мірою, навчатися та працювати, а також робити внесок у покращення суспільства.

Підготувала **Юлія Котикович**

ЕКСТРАКТ ГІНґКО БІЛОБА 120 мг
+ Se Zn

1 таблетка 1 раз на добу

ЕКСТРАКТ ГІНґКО БІЛОБА
Квадевіт[®]
МЕМОРІ
При активній розумовій діяльності

30 таблеток

ЕКСТРАКТ ГІНґКО БІЛОБА
Квадевіт[®]
МЕМОРІ
При активній розумовій діяльності

60 таблеток

**ДОПОМОГАЄ
ПРОДОВЖИТИ
"МОЛОДІСТЬ МОЗКУ"**

Дієтична добавка не є лікарським засобом.
Перед використанням проконсультуйтеся з лікарем!
Квадевіт[®] МЕМОРІ ТУ У 10-8-35251822-013-2020.
Виробник: АТ «Київський вітамінний завод».
Місцезнаходження: Україна, 04073, м. Київ, вул. Колізейська, 38.

GMP
КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



О.В. Скиталінська

Стрес у житті жінки:

як втримати масу тіла, коли його заїдаєш?

16-17 лютого в Києві відбувся науково-практичний майстер-клас «Хронічний стрес сьогодні: обрані запитання про здоров'я жінки в різні вікові періоди». Під час заходу виступили фахівці різних спеціальностей, було обговорено важливі аспекти жіночого здоров'я як психологічного, так і фізичного. Доповіді присвячувалися різноманітним питанням, зокрема репродуктивним проблемам, онкологічним захворюванням, психосоматичним розладам. Під час події виступила засновниця Академії довголіття Dr. Skytalinska, віцепрезидент Асоціації дієтологів України, лікар-дієтолог Оксана Василівна Скиталінська. Доповідь Оксани Василівни була присвячена впливу тривалого стресу на харчування та пов'язані з цим наслідки для здоров'я жінок. Окрім пояснення механізмів негативного впливу стресу, під час доповіді лікарка також надала важливі практичні рекомендації стосовно здорового харчування.

Зміни в організмі під час тривалого стресу

Усе життя людини супроводжується стресами різної інтенсивності, вони є невід'ємною частиною нашої реальності. Але протягом останніх років жителі України перебувають під дією тривалого стресового фактора надзвичайної інтенсивності, адже живуть в умовах війни. Адаптивні можливості організму людини не розраховані на те, щоб легко та швидко справлятися з таким тривалим чинником, а наслідки його впливу є суттєвими і будуть відчутні й після того, як страшні події залишаться в минулому.

Доповідачка зазначила, що в момент дії стресогенних факторів активуються різні механізми та біохімічні процеси, основною метою такої реакції є виживання людини. Активація метаболічних шляхів у центральній нервовій системі зумовлює збудження, підвищення уваги та агресію. Саме емоції є одними з найсильніших мобілізуювальних факторів, а їхня регуляція відбувається переважно в гіпоталамусі. Під час хронічного стресу людині стає складно регулювати емоції.

Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система відіграє основну роль у відповіді на стрес. При одноразовій стресорній дії під впливом адренкортикотропного гормону зростає концентрація глюкокортикоїдів (ГК), зокрема кортизолу, і вже через 5 хв досягає максимуму. За дуже сильного стресу рівень ГК може збільшуватися в 20 разів.

Лікарка нагадала, що основною функцією ГК є забезпечення тривалої захисної реакції організму на стресорну дію. Проте у високій концентрації ці гормони підвищують артеріальний тиск, спричиняють затримку натрію та посилене виведення калію, загибель лімфоцитів, інволюцію лімфоїдної тканини, пригнічуючи в такий спосіб імунну відповідь.

Крім ГК, важливу роль відіграють й інші гормони, дія яких має негативні наслідки саме при тривалому стресі (табл. 1).

Спікерка наголосила, що хронічний стрес через тривале підвищення рівня катехоламінів і ГК є причиною розвитку багатьох хвороб та станів, пов'язаних також зі старінням: артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, аменореї, дисліпідемії, остеопорозу, імунodefіциту, атрофії м'язів.

Високі концентрації ГК чинять гальмівний вплив на нервову систему, за тривалого стресу це проявляється порушенням пізнавальної функції, погіршенням пам'яті.

Таблиця 1. Вплив на організм основних гормонів, що синтезуються та виділяються у відповідь на стрес

Гормон	Місце синтезу	Ефекти	Можливі наслідки тривалого впливу гормонів
Кортизол	Кора надниркових залоз	<ul style="list-style-type: none"> Підвищення артеріального тиску Накопичення вісцерального жиру М'язова дистрофія Гіперглікемія 	<ul style="list-style-type: none"> Дисліпідемія Прогресування атеросклерозу Діабет Інфаркт міокарда Інсульт
Адреналін та інші катехоламіни	Мозкова речовина надниркових залоз	<ul style="list-style-type: none"> Перерозподіл крові (розширення великих судин і спазм дрібних), що зумовлює гіпоксію тканин Посиленний розпад лімфоцитів Руйнування епітелію та інших тканин Короткострокова тривога 	<ul style="list-style-type: none"> Імунодефіцит (часті захворювання після сильного стресу) Запальні захворювання слизових оболонок – гастрити, коліти Панічні атаки
Пролактин	Передня частка гіпофіза	<ul style="list-style-type: none"> Виражений вплив на вуглеводний та жировий обмін, механізми регуляції води в організмі, репродуктивну функцію Підвищення активності β-клітин підшлункової залози 	<ul style="list-style-type: none"> Збільшення маси тіла Зниження толерантності до глюкози та інсулінорезистентність Зниження рівня естрогенів в жінок і розвиток ранньої менопаузи Зниження щільності кісток

Сукупна дія гормонів стресу може зумовити виражений імунodefіцит, тому хронічний стрес нерідко розглядають як фактор ризику онкологічних захворювань. Експериментально доведено, що при дії стресу ріст пухлин прискорюється і підвищується ймовірність метастазування.

Зв'язок гормонів стресу з ожирінням

Кортизол, окрім інших ефектів, спричиняє також відчуття голоду. Під час дії стресового чинника людині складніше зосередитися, проявляти самоконтроль і робити правильний вибір їжі. Саме тому під впливом стресу люди схильні до переїдання та вживання жирної їжі, менше дбають про фізичну активність, порушується сон. Усі ці елементи разом зумовлюють збільшення маси тіла.

Якщо в людини наявний посттравматичний стресовий розлад, відбуваються зміни не лише в мозку, а й у рівнях гормонів апетиту (лептин, нейропептид Y, грелін, адипонектин, панкреатичний поліпептид); поступово жирова тканина накопичується в ділянці живота – виникає центральне ожиріння, що, своєю чергою, зумовлює підвищення рівнів маркерів запалення і розвиток таких супутніх захворювань, як метаболічний синдром, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, порушення репродуктивної функції.

Під впливом активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи при тривалому стресі саме через

надмірний синтез ГК спостерігається специфічний розподіл жирової тканини в організмі. Ліпогенез відбувається в ділянці голови, шиї, верхній частині тулуба, живота, виникають стрії, а ліполіз – в інших ділянках тіла, тому руки і ноги залишаються худими.

Тривалий стресорний вплив зумовлює підвищення в крові рівнів найбільш атерогенної фракції ліпідів – ЛПДНЩ і ЛПНЩ; також відбувається посилена секреція інсуліну, який має виражену ліпогенетичну дію.

Оксана Василівна процитувала Клаудіо Франческі, який вказував на те, що жирова тканина є головним джерелом системного запалення в організмі. Жирові клітини здатні збільшуватися та виробляти значну кількість прозапальних цитокинів, які циркулюють у крові та проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Унаслідок цього клітини втрачають здатність нормально реагувати на глюкозу та стають нечутливими до неї, отже, поступово виникає інсулінорезистентність. У відповідь підшлункова залоза виділяє ще більше інсуліну, але із часом виснажується, що може спричинити цукровий діабет, порушення зовнішньосекреторної функції залози.

Спікерка звернула увагу на те, що, за результатами досліджень харчової поведінки в умовах стресу, люди, які на момент початку дії стресового чинника вже мали надлишкову масу тіла, зазвичай були схильнішими до її збільшення під час стресу, тоді як особи з нормальною або недостатньою масою тіла – ні.

Продовження на стор. 27.

Психосоматичні розлади на тлі емоційного виснаження

З кожним роком збільшується кількість випадків порушення функцій органів і систем, обумовлених психічними факторами. Саме тому психосоматичні розлади посідають щоразу більше місце в захворюваності населення.

У лютому відбувся науково-практичний майстер-клас «Хронічний стрес сьогодні: обрані питання про здоров'я жінки в різні вікові періоди», під час проведення якого виступив завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос із доповіддю «Психосоматичні розлади, асоційовані з синдромом тотального нервового виснаження».



М.М. Орос

– Психосоматика (із грецької *psyche* – душа, *soma* – тіло) – поширений термін у медицині для позначення такого підходу до пояснення хвороб, за якого особлива увага приділяється ролі психічних факторів у виникненні, перебігу та результаті соматичних захворювань. Психіка та соматика – два боки єдиного процесу: психосоматичне захворювання – вираження того, що процес розірвано, тобто спостерігається деяка неузгодженість.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, від 38 до 42% усіх пацієнтів, які відвідують кабінети соматичних лікарів, належать до групи психосоматичних хворих.

Психосоматична епоха розпочалася з робіт Зігмунда Фрейда з конверсійної симптоматики істерії. Фрейд вважав, що симптом – це вираження конфлікту між вимогами інстинкту та захистами. Згідно з топографічною моделлю Фрейда, рівень свідомості складається з відчуттів і переживань, які людина усвідомлює на певний момент часу. Ділянка підсвідомого (іноді її називають доступною пам'яттю) включає увесь досвід, який не усвідомлюється наразі, але може легко пригадатися спонтанно чи в результаті мінімального зусилля. Істерія як психопатологічний синдром зумовлюється, на думку Фрейда, невіршеним емоційним конфліктом (психічною

травмою), усвідомлення якого заохочується соціальними нормами. Негативні емоції, що виникають при події, котрі травмують, пригнічуються. Однак енергетична напруга, яка спричиняється афектом, нікуди не дівається і перетворюється на хворобливий симптом (конверсія). Отже, болісний симптом є символічним вираженням емоційного конфлікту, а порушення тілесної функції – це соматизоване вираження несумісних з усвідомлюванням «Я»-ідей.

За Фрейдом, справжні психогенні хвороби (на відміну від імітованих або симуляції) не є навмисними: вони створюються як психологічний захисний механізм, щоб зберегти внутрішній світ від усвідомлення стресу.

Очевидно, що стрес є одним із провідних факторів у розвитку психосоматики захворювань, причому його вирішальну роль у цьому процесі доведено не лише клінічними спостереженнями, а й в експериментах на різних видах тварин. Так, коли в самця-ватажка забирали улюблену самку, розміщували її в сусідній клітці та підсаджували до неї нового партнера, самець, що залишився один у клітці, складно переживав зраду подружки та протягом 6-12 міс гинув від серцевого нападу чи підвищеного кров'яного тиску. В інших спеціальних експериментах на мавпах психологічний стрес зумовлював розвиток виразки

шлунка чи серйозних порушень у роботі кишечника. В людей емоційний стрес може спричинити ще серйозніші наслідки, включаючи порушення генетичного апарату, що підвищує ймовірність виникнення онкологічних захворювань.

Сьогодні людство живе в епоху, коли стрес відіграє визначальну роль у захворюваннях людини; до 90% усіх захворювань можуть бути пов'язані зі стресом. Однією з основних причин стресу є психологічний конфлікт. Згідно з базовими положеннями теорії психосоматичної специфічності (Alexander F., 1950), психологічний конфлікт поєднується із фізіологічними та біохімічними факторами, що зумовлюють захворювання. Несвідомий конфлікт активізується під впливом особливо значимих подій. Негативні емоції, що супроводжують внутрішньоособистісний конфлікт, проявляються на фізіологічному рівні, що і зумовлює зрештою розвиток хвороби. Залежно від глибини витіснення специфічного емоційного конфлікту F. Alexander виокремлював 3 основні групи психогенних захворювань: істеричні конверсії, вегетативні неврози, психосоматичні захворювання (гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма, тиреотоксикоз, ревматоїдний артрит, нейродерміт, неспецифічний виразковий коліт тощо).

Слід зауважити, що один і той самий емоційний стрес спричиняє у різних людей різні реакції та захворювання. Ця відмінність визначається не лише генетичною схильністю до певних захворювань, а й характерологічними особливостями людини, типом емоційних реакцій.

Важливим фактором у розвитку стресової реакції є наявність алекситимії – нездатності словесно визначити й описати почуття, що виникло. Неідентифіковане почуття спричиняє фізіологічну напругу, що зумовлює зміну на соматичному рівні. Людина не може розрізнити власне почуття та тілесне відчуття і фокусує свою увагу на тілесних відчуттях, що лише посилює напругу й зумовлює соматичні порушення унаслідок психофізіологічного навантаження. Сильна емоція не зазнає вербальної символізації, отже, залишається недоступною свідомості; вона починає безпосередньо впливати на організм, завдаючи несприятливих наслідків.

Іншими причинами виникнення психосоматичних розладів можуть бути вторинна / умовна вигода, мотивація, навіювання, самонавіювання, прагнення бути схожим на когось, покарання, психологічні травми.

Одним із ключових способів лікування психосоматичних розладів є когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), яка включає роботу з думками, емоціями, поведінкою, тілесними відчуттями. До способів регуляції емоції, які можуть стати проблемними, належать уникнення / пригнічення емоцій / дисоціація, когнітивне спотворення, заперечення реальності, уникнення певних тем, аспектів життя, які можуть активувати певні емоції, переключення уваги, втеча в «жарти», в інтелектуальну сферу, алкоголь, самоушкодження, агресивна поведінка, різні форми залежної поведінки, переїдання.

Перше завдання КПТ – донесення до пацієнта інформації про стан його психічного здоров'я, навчання ідентифікувати та висловлювати емоції, розвиток уважності до власних почуттів. Водночас терапевту важливо не залишатися лише на інтелектуальному рівні, а бути уважним до почуттів пацієнта. Друге завдання КПТ – пов'язати емоції зі способом сприйняття подій, показати залежність емоційної реакції від способу сприйняття (розвиток рефлексії щодо емоцій). Поведінкові методи мають зумовити вирішення проблем, отримання позитивних емоцій

від позитивних активностей. Третє завдання – навчити пацієнта приймати емоції без осудження, дозволити емоції існувати, відмовитися від намагання контролювати її.

За потреби використовується медикаментозна терапія (антидепресанти, седативні, анксиолітики, а також препарати, що надають нейрорегулювальну дію на процеси в головному мозку).

Широкий спектр ефектів (антидепресивний, анксиолітичний, антистресовий, антиагресивний, седативний, нейропротекторний, нейрогенний, знеболювальний) має алопрегнанолон (3-а, 5-а-тетрагідропрогестерон) – нейростероїд, метаболіт алопрогнандіону. Алопрегнанолон синтезується як корою надниркових залоз, так і безпосередньо в мозку за допомогою ферментів 5-а-редуктази та 3-а-гідроксистероїдоксидоредуктази, має багатогранну роль у розвитку центральної нервової системи, модулює активність рецептора γ -амінонасяної кислоти (ГАМК-А), зв'язуючись зі спеціальним структурним сайтом з його поверхні.

Універсальними препаратами, які можна застосовувати за будь-якого типу депресії, є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), що наближаються до «ідеальних» антидепресантів. Характеристики СИЗС – висока ефективність, вибірковість тимоаналептичної дії, незначні небажані й побічні ефекти. Зазначені особливості пояснюються механізмами реалізації їхнього основного ефекту: селективна серотонінопозитивна дія за відсутності (на відміну від трициклічних антидепресантів) спорідненості до α_1 -адренергічних, H_1 -гістамінових і мускаринових холінергічних рецепторів.

Перспективним є використання препарату Гамалате V_6 . Це стрес-лімітувальний комплекс, у якому поєднані 4 природні метаболіти мозку: ГАМК (75 мг), γ -аміно- β -оксимасляна кислота (37 мг), магнію глутамат гідробромід (75 мг), піридоксин (37 мг).

Гамалате V_6 являє собою унікальний комплекс, що сприяє модуляції впливу стресу на організм, ефективний за нейровегетативних порушень, зниження концентрації уваги та надмірної збудливості. Магнію глутамату гідробромід – це хелатна органічна сполука, яка чинить седативну, антиаритмічну та антигіпертензивну дію, сприяє регуляції рівня глюкози в крові. Завдяки властивостям антагоніста глутаміну й кальцію він зменшує надмірне збудження та регулює судинний тонус.

ГАМК – непротеїногенна амінокислота, яка є основним нейромедіатором, головним інгібіторним нейротрансмітером центральної нервової системи та сітківки. Під впливом ГАМК гальмуються гіперактивація і сенсибілізація нейронів, активуються енергетичні процеси мозку, покращується кровопостачання, здійснюються трофічні нейропротекторні процеси.

Гамалате V_6 чинить анксиолітичну дію. Препарат є майже удвічі ефективнішим після 30 днів лікування, ніж протягом перших 15 днів.

У проведеному дослідженні зниження дози бензодіазепіну з одночасним прийомом Гамалате V_6 у половинній дозі не погіршило профілю тривожності в жодного пацієнта; заміна бензодіазепіну на Гамалате V_6 добре переносилася, не зумовила появи тривожності чи будь-якого іншого типу розладів, а також синдрому відміни. Отже, Гамалате V_6 може замінити бензодіазепін або чергуватися з ним, оскільки ефективність цього препарату є аналогічною й у пацієнтів, котрі приймали або не приймали анксиолітики.

Підготував **Олександр Соловій**



Гамалате V_6

Допоможе відновити рівновагу

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

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

➤ B6

➤ ГАМК

➤ ГАБОМ

➤ МГТ

Стрес у житті жінки: як втримати масу тіла, коли його заїдаєш?

Продовження. Початок на стор. 25.

Таблиця 2. Вплив харчових продуктів на рівень глюкози в крові з урахуванням ГІ

ГІ	Вплив на рівень глюкози в крові	Продукти харчування
Високий (≥70)	Різде підвищення	Солодощі, білий хліб, солодкі напої
Середній (56-70)	Середнє підвищення	Солодкі фрукти, борошно обдирне, картопля, гарбуз
Низький (<50)	Повільне підвищення	Вівсяна каша, зерновий хліб, бобові, яблука, огірки, капуста, молоко, гриби

Контроль над стресом за допомогою харчування

Під час сильного стресу рівень енергозатрат може перевищити основний обмін удвічі, отже, організм потребує ресурсів: якісні амінокислоти, жири, вуглеводи. Важливе значення має біологічна цінність їжі, тобто наявність у продуктах незамінних нутрієнтів, які не синтезуються в організмі взагалі чи утворюються в обмеженій кількості (певні амінокислоти, поліненасичені жирні кислоти, вітаміни, мінерали, фосфоліпіди тощо).

Для уникнення наслідків, пов'язаних із дією тривалого стресу, слід контролювати насамперед рівень споживання т. зв. швидких вуглеводів. Вони містяться в перероблених харчових продуктах, солодких напоях, печиві та інших солодощах. Після вживання ці вуглеводи миттєво розщеплюються на глюкозу, що спричиняє різке її підвищення в крові, після чого рівень так само різко знижується. Це супроводжується як коливанням рівня інсуліну, так і емоційними реакціями, лабільністю настрою. Коли рівень глюкози знижується, людина відчуває втому, в'ялість, не може сфокусуватися, отже, вживає такі продукти знову. Особлива небезпека в солодких напоях – т. зв. рідкий цукор, який одразу потрапляє до крові.

В ультраперероблених продуктах міститься мало біологічно активних речовин, отже, при споживанні такої їжі відчуття насичення не виникає швидко, тому людина споживатиме її у більшій кількості. Ці продукти мають низьку біологічну цінність, не спричиняють метаболічного насичення. При вживанні натуральнішої їжі центр насичення активується швидше й апетит знижується.

Доповідачка радить надавати перевагу складним вуглеводам – насамперед тим, які містяться в овочах, а також у стравах із цільних круп. Серед овочів найкориснішими є наземні, листяні (капустяні, зелень). Фрукти рекомендується споживати в помірній кількості, перевагу варто надавати ягодам. Соки бажано виключити, за винятком овочевих.

Під час вибору продуктів важливо врахувати глікемічний індекс (ГІ) – показник того, як швидко продукт засвоюється і підвищує рівень глюкози в крові. ГІ коливається від 0 до 100. Що нижчим є ГІ продукту, то повільніше підвищується рівень цукру в крові після його вживання і навпаки. Приклади продуктів та їхній ГІ надано в таблиці 2.

Точнішим показником є глікемічне навантаження (ГН); під час його розрахунку враховують не лише те, як швидко продукт підвищує рівень глюкози, а й те, яку кількість вуглеводів містить певна порція продукту, отже, наскільки після його вживання підвищиться рівень інсуліну. Для визначення ГН використовують таку формулу: ГН = (ГІ × кількість вуглеводів) / 100. Якщо ГН ≤10, воно

вважається низьким, якщо становить 11-20, – середнім, ≥20 – високим.

Лікар розповіла про розроблену Американською асоціацією ендокринологів тарілку харчування, яка особливо корисна людям із цукровим діабетом та ожирінням, а також тим, хто має ризик виникнення цих захворювань. Основними продуктами, які займають половину тарілки та є її основою, є некрохмалисті овочі (всі сорти капусти, кабачки, цукіні, баклажани, зелений горошок, квасоля), їх можна вживати сирими, тушкованими, запеченими. Четверту частину раціону мають складати вуглеводи, йдеться про ті, які містяться у квасолі, кіноа, фруктах, ягодах, молочних продуктах. І ще однією складовою тарілки є білкові продукти; це теж чверть раціону, а саме куряче та індиче м'ясо, яйця, лосось, морепродукти, нежирна яловичина, сир, квасоля, горіхи. Також важливо споживати продукти із протизапальними властивостями, найкраще – дикорослі ягоди.

Доповідачка наголосила на небезпеці вживання продуктів із доданою фруктозою, зокрема, вона наявна в складі продуктів, де зазначено, що вони не містять цукру, і продаються для людей з діабетом. Для транспортування фруктози в клітину не потрібен інсулін. Вживання доданої фруктози є чинником виникнення дисліпідемії, стеатозу печінки та інших розладів.

Зв'язок між мозком і кишечником

Між нейронами головного мозку та кишечника відбувається взаємодія через блукаючий нерв і нейромедіатори. Клітинами кишечника та мікробіотою синтезуються такі нейромедіатори, як серотонін, γ-амінонасяна кислота (ГАМК), коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК). Кожен із них чинить вплив на фізичний та психологічний стан людини. Зокрема, серотонін називають гормоном радості; він впливає на сон і настрій, а ГАМК допомагає контролювати відчуття страху та тривоги, КЛЖК є джерелом енергії для клітин кишечника, захищають його від запальних та онкологічних захворювань.

При стресових розладах важливо, щоб рівень ГАМК був достатнім. Ця природна амінокислота – гальмівний нейромедіатор; за взаємодії з рецепторами головного мозку вона чинить заспокійливий ефект. Дефіцит ГАМК може виникати при надмірному вживанні алкоголю, значної кількості кави, хронічному недосипанні, тривалому шумовому впливі. ГАМК міститься у ферментованих продуктах, квашених овочах і фруктах, натуральному домашньому квасі, місо, зеленому чаї. ГАМК утворюється із глутамінової кислоти за участю вітаміну В₆. При нестачі цього вітаміну глутамін накопичується в мозку і замість бадьорості виникають напруга, безсоння, паніка, тривога. Глутамінову кислоту ми

отримуємо з білковою їжею, її багато в м'ясному нежирному бульйоні. Вітамін В₆ міститься в паростках зернових, волоських горіхах, ліщині, шпинаті, моркві, цвітній і білокачанній капусті, помідорах, а також у рибі, яйцях, крупах, бобах.

Серотонін – один із найважливіших нейромедіаторів; синтезується з амінокислоти триптофану за участю вітаміну В₆. Важливу роль у доступності триптофану для синтезу серотоніну відіграє мікробіота кишечника, особливо *Bifidobacterium infantis*. Щоденне вживання квашених продуктів, збагачених пребіотиками, чинить надзвичайно сприятливий вплив на мікрофлору кишечника.

Відновлення після стресу за допомогою здорового харчування

Певні продукти містять компоненти, що сприяють відновленню ушкоджених тканин і структур після тривалого стресу. Для регенерації клітинних мембран необхідно вживати їжу, яка містить есенціальні фосфоліпіди, лецитин (жовтки, рослинні олії). Для захисту мембран від надмірного перекисного окислення ліпідів важливими є такі поживні речовини, як карнозин, антигіпоксанти (вітаміни А, С, Е; магній, цинк, каротиноїди, поліфеноли, коензим Q10, амінокислоти аргінін, аспарагін, аланін тощо, ситостерин; ПНЖК).

Для усунення системного запалення слід уникати споживання шкідливих для нервової системи продуктів. До них належать збагачені трансжирами маргарин, чипси, печиво із кремом, шоколадні батончики; продукти, виготовлені із застосуванням рідкого диму; цукрозамінники (вони є у низькокалорійних газованих напоях, порошкових солодких напоях). Наприклад, відомий цукрозамінник аспартам розпадається з утворенням фенолу та формальдегіду. Шкідливими є також продукти, які містять мальтодекстрин (порошкові супи та десерти, майонез, кетчуп).

Спікерка наголосила і на тому, що необхідно дотримуватися режиму харчування, тобто намагатися їсти в один і той самий час щодня, не пропускати сніданок. Саме вранці в організмі рівень кортизолу високий, а відмова від сніданку зумовлює значно більше споживання енергії протягом дня, підвищення загального холестерину.

Важливо пам'ятати про циркадні ритми – циклічні коливання інтенсивності різних біологічних процесів, пов'язаних зі зміною дня і ночі. Споживання їжі пізно ввечері чи в нічний час може спричинити постійне підвищення рівня глюкози крові.

Протягом дня необхідно пити достатню кількість води, адже вона потрібна для всіх біохімічних процесів, які відбуваються в організмі. Прогулянка тривалістю 10-20 хв після кожного прийому їжі сприяє тому, що глюкоза краще метаболізується.

Доповідачка підсумувала, що необхідно споживати менш рафіновану їжу, більше клітковини, овочів, ягід, квашених продуктів. Здорове харчування в період тривалого стресу допоможе людині зменшити його негативний вплив на організм і якість життя.

Підготувала **Наталія Горбаль**

ПОСТРЕЛІЗ

Карипразин демонструє
ефективність у лікуванні
подвійного розладу

На 32-й щорічній зустрічі Європейської психіатричної асоціації (European Psychiatric Association, EPA), яка проходила 6-9 квітня в Будапешті (Угорщина), компанія Gedeon Richter представила нові результати досліджень карипразину. На постерній сесії були надані докази того, що карипразин може бути найкращим рішенням у лікуванні не лише ранньої та пізньої стадії шизофренії, а й подвійного розладу (коморбідні шизофренія та вживання психоактивних речовин). Крім того, під час конгресу компанія презентувала CANDID BOOK для опікунів хворих на шизофренію та новий трансдіагностичний інструмент для оцінки симптомів і функціональної недієздатності пацієнтів із різними психіатричними захворюваннями.



Шизофренія – це хронічний психічний розлад, що уражає 1% населення і характеризується позитивними, негативними, когнітивними симптомами та розладами настрою. Антипсихотики ефективні в лікуванні позитивних симптомів, але корекція негативних, когнітивних й афективних проявів, як правило, є складним завданням. Зокрема, депресія є частою ознакою шизофренії, має руйнівний вплив на функціонування та якість життя пацієнтів і підвищує ризик госпіталізації і самогубства.

Перший постер Gedeon Richter на конгресі EPA 2024 представив докази того, що карипразин є ефективним у лікуванні пацієнтів із пізньою стадією шизофренії (тривалість хвороби – понад 15 років). Препарат полегшив усі симптоми шизофренії, особливо негативні, когнітивні та тривогу/депресію, які є більш поширеними на цій фазі розладу.

На відміну від першого, другий постер був зосереджений на ранній стадії шизофренії (тривалість захворювання – до 5 років) і впливі карипразину на запобігання рецидиву. Відповідно до результатів, порівняно з плацебо карипразин знизив відносний ризик рецидиву на 81%, що означало запобігання одному додатковому рецидиву в кожного четвертого пацієнта, який отримував карипразин. Отже, лікування карипразином на початку розладу, здається, має виражений позитивний ефект щодо запобігання рецидивам.

У третьому постері порівнювали думки пацієнтів і лікарів щодо динаміки переважаючих негативних симптомів шизофренії під час однорічного обсерваційного дослідження. Пацієнти відзначали більш суттєве зменшення асоціальності й алогії, тоді як лікарі виявили, що найбільше покращилися апатія та ангедонія. Втім, обидві групи повідомили про значне поліпшення загалом. Важливо, що більшість пацієнтів отримували терапію карипразином у вигляді монотерапії або в комбінованих схемах.

Четвертий постер Gedeon Richter надав інформацію про потенціал карипразину при подвійному розладі, коли основне психічне захворювання, наприклад шизофренія, супроводжується розладом вживання психоактивних речовин. Ця коморбідність є серйозним викликом для психіатрів. Автори провели систематичний огляд літератури, включаючи доповіді конгресів, постерні повідомлення та звіти про випадки. Отримані дані свідчать про те, що карипразин є потенційним кандидатом для лікування подвійного розладу, оскільки він покращує симптоми обох станів. Пацієнти відзначали зменшення тривоги та психіатричних симптомів, покращення настрою, а також зниження потягу до психоактивних речовин і їх вживання.

Окрім постерів, компанія Gedeon Richter організувала дві наукові сесії. Одна з них зосередилася на темі «Нові варіанти лікування подвійної шизофренії». На сесії обговорювалися часткові агоністи та антагоністи рецепторів D3 як перспективні варіанти лікування для цієї групи пацієнтів.

Інший мінісимпозиум мав назву «Шизофренія та лікування супутніх психічних захворювань». Ця сесія дала вичерпний огляд клінічних дилем, пов'язаних з одночасним виникненням шизофренії та інших психічних розладів (афективні та тривожні розлади, вживання психоактивних речовин) і оптимальних варіантів лікування для зазначеної популяції пацієнтів на основі фармакології антипсихотичних препаратів.

Експерти Gedeon Richter також представили новий трансдіагностичний інструмент для кількісної оцінки та візуалізації тяжкості симптомів і функціональної недієздатності пацієнтів із різними психіатричними захворюваннями.

У рамках конференції професійній аудиторії також було представлено CANDID BOOK від Gedeon Richter, яка містить вичерпний огляд найважливіших проблем, із якими можуть стикатись опікуни хворих на шизофренію в реальному житті, і корисні поради для вирішення цих проблем.

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
 - надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: podpiska@health-ua.com
- «Медицина газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – 35272
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 316,93 грн
 - на 3 місяці – 948,29 грн
 - на 6 місяців – 1890,58 грн
 - на 12 місяців – 3776,16 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000
AT «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Акушерство,
гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 631,76 грн,
на півріччя – 318,88 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія,
гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1104,55 грн,
на півріччя – 474,95 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 791,45 грн,
на 1 місяць – 156,29 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія,
тиреологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 632,60 грн,
на півріччя – 319,30 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія,
ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 949,00 грн,
на півріччя – 477,50 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200
в AT «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія,
психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 635,16 грн,
на півріччя – 320,58 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Пульмонологія,
алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 632,60 грн,
на півріччя – 319,30 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,
травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн,
на півріччя – 318,44 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія,
нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн,
на півріччя – 318,44 грн

«Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія,
гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 620,80 грн,
на півріччя – 310,44 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім
«Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com

www.health-ua.com





О.С. Чабан

О.С. Чабан, д.м.н., професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Що краще при постстресовій тривожності та безсонні — комбінація пасифлори з мелатоніном чи з 5-НТР?

Стрес і тривожність чинять потужний несприятливий вплив і на самопочуття окремих індивідуумів, і на загальний стан здоров'я всієї популяції світу. Цей несприятливий вплив значно підсилили пандемія COVID-19 та війна в Україні (Celuch M. et al., 2023).

Так, пандемія коронавірусної хвороби спричинила підвищення загальносвітової поширеності тривожних розладів на 25,6% (Santomauro D.F. et al., 2021). Що стосується війни, то дослідження, проведене в березні 2022 р., установило, що вже тоді 53% українців дорослого віку перенесли тяжкий психічний стрес, у 54% спостерігалася тривожність, а в 47% – депресія (Xu W. et al., 2023).

Інше дослідження (квітень 2022 р.) зафіксувало підвищений ризик посттравматичного стресового розладу (ПТСР) у 30,8% дорослих осіб, які були змушені змінити місце проживання через війну (Ben-Ezra M. et al., 2023). Подальші асоційовані з війною психічні розлади, включаючи комплексний ПТСР і тривалий гнітючий розлад, очікуються і в подальші місяці, роки, декади та навіть у наступних поколіннях (Shevlin M. et al., 2023).

У дослідженні O. Lushchak і співавт. (2023), проведеному для з'ясування стану психічного здоров'я українців через 9-12 міс повномасштабної війни, проводилася оцінка стресу (за шкалою сприйнятого стресу PSS-10), тривожності (за опитувальником для оцінки генералізованих тривожних розладів GAD-7) та ПТСР (за опитувальником PCL-5). В опитуванні взяли участь 3173 дорослих віком 18-92 роки. Загалом клінічні розлади психічного здоров'я виявили в 20,8% осіб, які не змінили місця проживання через війну, у 21,0% внутрішньо переміщених осіб і в 27,7% біженців. Лише 7,2% респондентів повідомили про відсутній або незначний рівень стресу, тривожності та ПТСР (рис. 1).

Помірна тривожність спостерігалася в 26,9-28,4% респондентів, а тяжка тривожність – у 16,9-23,2% (рис. 2). Слід зауважити, що за критеріями GAD-7, особи з помірною і тяжкою тривожністю потребують подальшого обстеження. Своєю чергою, критеріям ПТСР відповідали 30,8-62,2% учасників дослідження.

Отже, вже через 9-12 міс війни поширеність стресу, тривожності та ПТСР серед українців різко зростає. В 93% респондентів спостерігався щонайменше один із досліджуваних психічних розладів. Для порівняння: до початку повномасштабного вторгнення такі психічні розлади відзначалися лише в 20,8-27,7% дорослого населення (Lushchak O. et al., 2023).

Оскільки поширеність тривожності та стресових / постстресових розладів наразі є дуже високою, перед сімейними лікарями та терапевтами часто постає питання застосування заспокійливих засобів для вирішення різних проблем – денний неспокій і обумовлена тривожністю низька працездатність та погане засинання, розлади сну.

Нерідко в пацієнтів зі стресом спостерігаються високий рівень тривожності, дратівливість, відчуття грудки в горлі, низька концентрація уваги та знижена мотивація до дій.

Водночас багатьом пацієнтам не можна застосовувати препарати, які чинять виражену седативну дію і внаслідок цього перешкоджають водінню автомобіля або виконанню роботи, що потребує уваги та концентрації, при роботі за комп'ютером, а антидепресанти кожному не призначити.

У такій ситуації проблему можна вирішити за допомогою препаратів, що безпечно заспокоюють та відновлюють рівень серотоніну без втрати активності вдень, а саме рослинні комбінації пасифлори, яка має безпечну швидку та потужну заспокійливу дію, з попередником синтезу серотоніну – 5-НТР. Такі комплексні засоби можуть заспокоювати, зменшувати тривожність та водночас покращувати настрої і працездатність удень. До таких препаратів належить ПасіВалеМ 5-НТР («Асфарма», Туреччина). ПасіВалеМ 5-НТР містить високу дозу стандартизованого екстракту пасифлори (*Passiflora incarnata*; 300 мг), екстракт валеріани (*Valeriana officinalis*; 120 мг), екстракт меліси (*Melissa officinalis*, 80 мг), магнію оксид (167 мг, що відповідає 100 мг магнію) та попередник серотоніну – 5-гідрокситриптофан (100 мг).

5-гідрокситриптофан (5-НТР), який на відміну від триптофану, швидко і з високою біодоступністю (98%) надходить до центральної нервової системи, сприяє синтезу серотоніну та мелатоніну, нормалізує добовий ритм виділення кортизолу, за рахунок відновлення контролюючого впливу серотоніну над іншими нейромедіаторами заспокоює, зменшує відчуття тривожності без втрати активності вдень,

сприяє зменшенню дратівливості та відчуття «нервового клубка» в горлі, покращує настрій, денну працездатність, сприяє зменшенню відчуття втоми, забезпечує поліпшення контролю емоційно-настроєвої сфери та підвищує стресостійкість загалом, що особливо важливо при тривалому стресі, при «астенічній» тривозі.

У чому унікальність комбінації пасифлори з 5-НТР при стресі?



Пасифлора (*Passiflora incarnata*) – багаторічна ліана, яка походить з південного сходу США, Аргентини та Бразилії. До складу екстракту пасифлори входять такі фітохімічні речовини, як С-гліковані флавоноїди (вітексин, ізовітексин, шафтозид, орієнтин, ізоорієнтин тощо) та вільні флавоноїди (апігенін, лютеолін, кверцетин, кемпферол, хризин) (Fonseca L. et al., 2020; Dhawan K. et al., 2004). Алкалоїди пасифлори належать до індолового типу (β-карболінів) і мають виражений заспокійливий та гіпотензивний ефекти, сприяють зменшенню частоти серцевих скорочень (Sarris J. et al., 2011), а це важливо для тривожних кардіологічних пацієнтів з вираженими вегетативними порушеннями. Вважається, що протитривожний ефект пасифлори обумовлений фенольними сполуками класу флавоноїдів, які є частковими агоністами А-рецепторів гамма-аміноасляної кислоти (ГАМК) (Fonseca L. et al., 2020). Так, апігенін і хризин зв'язуються з бензодіазепін-зв'язувальною ділянкою рецептора ГАМК та чинять виражену анксиолітичну дію без надмірної

седації (Wasowski C., Marder M., 2012). У систематичному огляді K. Janda та співавт. (2020) було підтверджено зменшення тривожності внаслідок прийому препаратів пасифлори за відсутності побічних ефектів на кшталт погіршення пам'яті чи несприятливих змін (за психометричними шкалами).

В дозуваннях до 500 мг/добу екстракт пасифлори, навпаки, сприяє покращенню концентрації уваги та мотивації до дій.

У перерахунку на анксиолітичну дію 300 мг екстракту пасифлори відповідають 6 мг оксазепаму, але не мають побічних ефектів зазначеного синтетичного препарату. Пасифлора ефективна і при розладах сну, покращує якість і глибину сну, скорочує тривалість швидкої фази сну, дозволяючи якісніше виспатися за одиницю часу. Для коморбідних пацієнтів важливо, що, крім швидкої заспокійливої дії, яка проявляється через 30 хв, додатковими сприятливими ефектами пасифлори є антиспазматична, знеболювальна, гіпотензивна та антиаритмічна дії, а при тривалому прийомі >1 міс пасифлора, за рахунок наявності вітексину, зменшує гіпоксичне пошкодження міокарда, має нейропротекторну дію – підвищує рівень нейротрофічного фактора мозку (BDNF) та сприяє утворенню нових міжнейрональних зв'язків, що позитивно впливає на настрої пацієнтів, допомагає їм вирватись із «воронки стресу», повернутись до хобі та інтересів.

Своєю чергою, 5-гідрокситриптофан за рахунок сприяння синтезу серотоніну природним шляхом бере участь у модуляції настрою, когнітивних процесів, навчання, сну та інших процесів (Strac D.S. et al., 2016). Показано, що 5-НТР нормалізує рівень кортизолу в організмі, внаслідок чого зменшується втомлюваність і покращується стресостійкість. Слід зауважити, що для оптимальної регуляції вмісту кортизолу та підвищення стресостійкості ПасіВалеМ 5-НТР доцільно призначати зранку або вдень (тобто не у вечірні години, щонайменше за 3-4 год до сну). При такому режимі дозування забезпечується нормалізація добового виділення кортизолу – підвищення

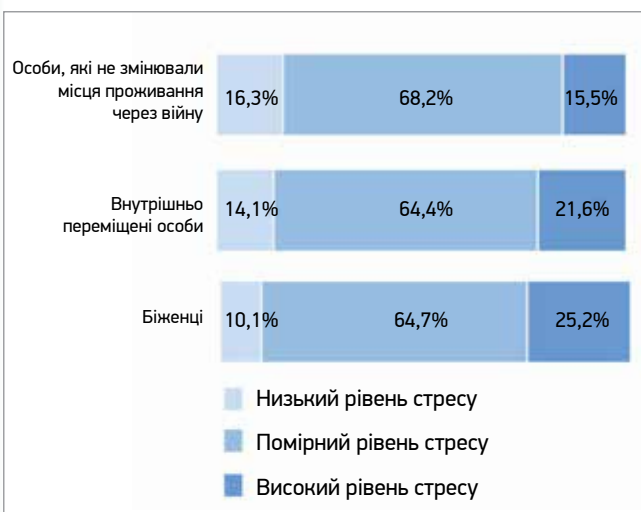


Рис. 1. Поширеність стресу серед респондентів

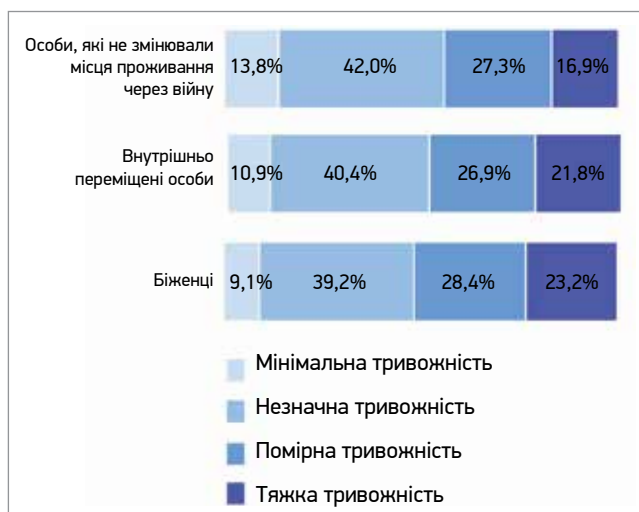


Рис. 2. Поширеність тривожності серед респондентів

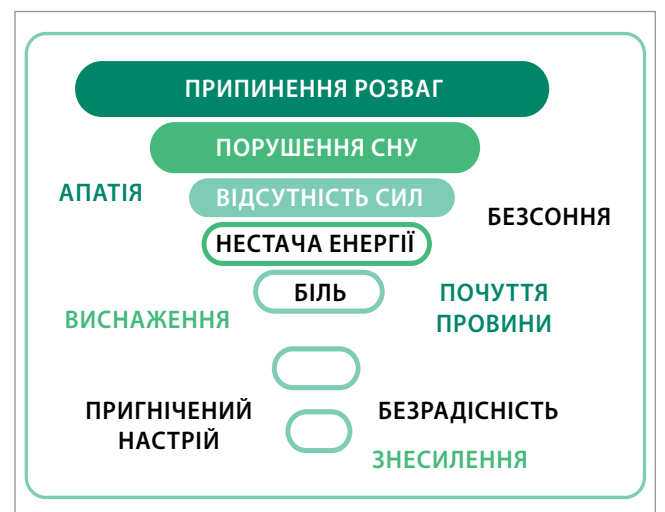


Рис. 3. Воронка виснаження за Марі Осберг

Основні ліки ВООЗ та AWaRe

Рекомендації щодо антибіотиків першого і другого вибору для емпіричної терапії негоспітальної пневмонії, середнього отиту та загострення ХОЗЛ

За оцінками, в 2019 р. антибіотикорезистентність (АБР) була причиною смерті $\approx 1,3$ млн людей в усьому світі та вплинула на якість життя ще мільйонів [1]. Надійні, комплексні дані епідеміологічного нагляду щодо АБР мікроорганізмів здебільшого збираються в країнах із високим рівнем доходу [2, 3]. Однак доступні дані для країн із низьким і середнім рівнями доходу, особливо щодо позалікарняних інфекцій, чітко свідчать про те, що АБР є загальносвітовою проблемою, причому найбільший тягар, імовірно, мають саме країни з низьким рівнем доходу [4-6].

В Орієнтовному переліку основних лікарських засобів ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines, EML) надано перевагу лікарським засобам, які мають значну глобальну цінність для охорони здоров'я. EML також може надати важливу інформацію щодо правильного застосування ліків. Із 2017 р. у відповідь на щоразу більшу проблему резистентності до протимікробних препаратів АБ, внесені до переліку EML, були переглянуті та розподілені на 3 групи: доступ (Access), спостереження (Watch), резерв (Reserve), в результаті чого створено нову класифікацію – AWaRe. Ці категорії розроблено з урахуванням впливу різних АБ і класів на стійкість до протимікробних препаратів, а також наслідків їхнього належного застосування. Вибір АБ доступу, спостереження та резерву (як першого, так і другого вибору для кожної інфекції) базується на клінічних доказах.

Нижче розглянуто стислі резюме систематичних оглядів, дані клінічних настанов і висновки експертів щодо раціонального вибору АБ на прикладі окремих захворювань: у фокусі уваги – позалікарняна пневмонія в дорослих пацієнтів, загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і гострий середній отит.

Позалікарняна пневмонія в дорослих пацієнтів

Розглянуто 1 рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) [11] та 21 систематичний огляд [12-32]. 5 систематичних оглядів і РКД включено з оцінкою якості в межах 60-90% [11-16].

Визначено 8 потенційно релевантних клінічних настанов, якість яких варіюється в межах 62-90% [33-40]. Лише 2 відповідали критеріям прийнятності [33, 37]: 1 – зі Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії, інша – із США (табл. 1).

Позиція Робочої групи

Амоксицилін (або феноксиметилпеніцилін) обрано як препарат першого вибору для лікування позалікарняної пневмонії легкої та помірної тяжкості на основі не меншої ефективності β -лактамних АБ у РКД і відсутності статистично значущих відмінностей в ефективності одного класу порівняно

з іншими в систематичних оглядах, відносно низького потенціалу резистентності порівняно з макролідами й фторхінолонами, а також вибору амоксициліну як препарату першого вибору в деяких настановах. Амоксицилін / клавуланова кислота та доксициклін обрані як другий вибору на основі їхнього внесення до клінічних практичних рекомендацій та низького потенціалу АБР. Цефотаксим або цефтріаксон у поєднанні з кларитроміцином були першим вибором при тяжкій позалікарняній пневмонії зі схожих причин, а амоксицилін / клавуланова кислота й кларитроміцин обрані як другий вибір.

Оскільки виявлено, що еритроміцин зумовлює більше побічних ефектів, ніж кларитроміцин, Робоча група не рекомендувала його. Азитроміцин також не запропонований через підвищений ризик серцево-судинних подій [41]. Незважаючи на те що всі фторхінолони пов'язані з потенційно значущими побічними ефектами, які стосуються сухожилів, м'язів, суглобів, нервів, центральної нервової системи, левофлоксацин запропоновано лише для цільового лікування (як і піперацилін-тазобактам і цефтазидим). Їхнє застосування має бути обмежено тяжкою пневмонією або пацієнтами з високим ризиком зараження резистентними збудниками, як-от *Pseudomonas aeruginosa*. Застосування цефтазидиму можна розглядати в регіонах, де меліойдоз є ендемічним. Ванкоміцин – варіант лікування пневмонії, зумовленої метицилінрезистентним *Staphylococcus aureus*: хоча Робоча група не знайшла жодних доказів щодо ванкоміцину в систематичних оглядах, вона вважала доцільним внести його для емпіричної терапії у випадках підозри на інфекцію метицилінрезистентним *Staphylococcus aureus*. Застосування ванкоміцину за пневмонії слід контролювати (як і використання інших АБ групи спостереження).

Рекомендації Комітету експертів

Комітет експертів рекомендує амоксицилін, феноксиметилпеніцилін як АБ першого вибору для лікування позалікарняної пневмонії легкого та середнього ступенів тяжкості, а амоксицилін / клавуланову кислоту чи доксициклін – як препарати другого вибору (табл. 2). Для лікування тяжкої позалікарняної пневмонії у дорослих

Таблиця 1. Позалікарняна пневмонія: рекомендації настанов

Настанова	Позалікарняна пневмонія: вид	Рекомендації
British Thoracic Society (2009) [33] & National Institute for Health and Care Excellence (2014)	Лікування залежно від тяжкості захворювання	Легкий ступінь тяжкості: один АБ як початкова емпірична терапія. Середній ступінь тяжкості: комбінація амоксициліну та макролідів. Високий ступінь тяжкості: комбінація β -лактамного АБ з інгібітором β -лактамази та макролідом
Infectious Diseases Society of America & American Thoracic Society (2007) [37]	Лікування залежно від тяжкості захворювання в дорослих пацієнтів	Супутніх захворювань немає: макролід або доксициклін. Наявність супутніх захворювань: респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин або геміфлоксацин) чи комбінація β -лактамного АБ і макролідів (або доксицикліну). Інтенсивна терапія: комбінація β -лактамного АБ (цефтріаксон, цефотаксим або ампіцилін-сульбактам) і макролідів чи респіраторного фторхінолону
	Підозрювана чи підтверджена інфекція <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Піперацилін-тазобактам або карбапенем у комбінації з ципрофлоксацином (або левофлоксацином) чи β -лактамним АБ з аміноглікозидом і азитроміцином
	Підозрювана чи підтверджена інфекція метицилінрезистентним <i>Staphylococcus aureus</i>	Ванкоміцин або лінезолід

Таблиця 2. Рекомендації Комітету експертів щодо вибору АБ для лікування позалікарняної пневмонії

Позалікарняна пневмонія	
АБ першого вибору	АБ другого вибору
Позалікарняна пневмонія легкого та середнього ступенів тяжкості	
Амоксицилін (А)	Амоксицилін / клавуланова кислота (А)
Феноксиметилпеніцилін (А)	Доксициклін (А)
Тяжка позалікарняна пневмонія	
Цефотаксим або цефтріаксон (W) + кларитроміцин (W)	Амоксицилін / клавуланова кислота (А) + кларитроміцин (W)
АБ, запропоновані Робочою групою, але не обрані Комітетом	
Цефтазидим ^а , гентаміцин (діти) ^б , левофлоксацин ^а , піперацилін/тазобактам ^а , ванкоміцин ^а	

Примітки: А (Access) – АБ групи доступу; W (Watch) – АБ групи спостереження.

Таблиця 3. Загострення ХОЗЛ: рекомендації настанов

Настанова	Загострення ХОЗЛ: тип	Рекомендація
National Institute for Health and Care Excellence (2010) [54]	Вік пацієнтів >16 років	АБ лише за наявності гнійного мокротиння чи клінічних або рентгенологічних ознак пневмонії: амінопеніцилін, макролід або тетрациклін з урахуванням місцевої поширеності АБР
American Thoracic Society & European Respiratory Society (2004) [56]	Амбулаторні пацієнти	За зміни характеристик мокротиння розпочати прийом АБ (амоксицилін або ампіцилін, доксициклін, азитроміцин, кларитроміцин, дирипроміцин, ронситроміцин, левофлоксацин, моксифлоксацин, залежно від місцевої поширеності АБР)
	Стаціонарні пацієнти	Амоксицилін / клавуланова кислота або респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин) на основі даних про місцеву поширеність АБР. Комбіноване лікування у випадках підозри на <i>Pseudomonas spp.</i> та інші грамнегативні бактеріальні інфекції
Canadian Thoracic Society & Canadian Infectious Disease Society (2003) [55]	Трахеобронхіт	Без АБ
	Хронічний бронхіт без факторів ризику	Макроліди, цефалоспорино II або III покоління, амоксицилін, доксициклін чи сульфаметоксазол-триметоприм
	Ускладнений бронхіт із факторами ризику	Фторхінолони, β -лактами АБ з інгібітором β -лактамази
	Хронічний гнійний бронхіт	Цілеспрямоване лікування виявленого збудника

Таблиця 4. Рекомендації Комітету експертів щодо вибору АБ для лікування загострень ХОЗЛ

Загострення ХОЗЛ	
АБ першого вибору	АБ другого вибору
Амоксицилін (А)	Цефалексин (А)
Амоксицилін / клавуланова кислота (А)	Доксициклін (А)
АБ, запропоновані Робочою групою, але не рекомендовані Комітетом експертів	
Азитроміцин ^а , кларитроміцин ^а , левофлоксацин ^а	

Примітки: ^а з огляду на стійкість і проблеми щодо безпеки; А (Access) – АБ групи доступу.

Таблиця 5. Гострий середній отит: рекомендації настанов

Настанова	Середній отит: тип	Рекомендація
Canadian Paediatric Society (2016) [60]	Діти віком ≥ 6 міс	Амоксицилін (за потреби АБ)
American Academy of Pediatrics (2013) [61]	Діти віком 6 міс – 12 років	Амоксицилін
	Попереднє застосування амоксициліну	Амоксицилін / клавуланова кислота
	Алергія на пеніцилін	Цефалоспорино

Таблиця 6. Рекомендації Комітету експертів щодо вибору АБ для лікування гострого середнього отиту

Гострий середній отит	
АБ першого вибору	АБ другого вибору
Амоксицилін (А)	Амоксицилін / клавуланова кислота (А)
АБ, запропоновані Робочою групою, але не рекомендовані Комітетом експертів	
Цефтріаксон, цефуросим	

Примітки: А (Access) – АБ групи доступу.

Де нові антибіотики?

Світ не бачив нового класу диво-ліків уже 40 років

У найближчому майбутньому наявні антибіотики втрачатимуть ефективність, нових антибіотиків не буде, а потреба в них стане критичною.

Наразі відомо, що антибіотики – ліки, які ми приймаємо під час серйозної небезпеки для здоров'я, – дедалі частіше виявляються неефективними у знищенні патогенних мікроорганізмів. Тиха пандемія антимікробної резистентності (АМР) спричинена надмірним і неправильним використанням антибіотиків, через що збудники мутують і створюють захисні механізми проти цих препаратів. Найгірше те, що АМР забирає життя: за підрахунками, у 2019 році неефективність рятівних ліків призвела до смерті ≈5 млн людей. Але й це ще не все. Ми втрачаємо не лише наявний арсенал антибіотиків, а й потенціал для розробки нових ліків. Великі фармацевтичні компанії, які займаються дослідженнями та відкриттями, відмовляються від цієї лінії ліків. Отже, в подальші роки на нас чекає потрійна небезпека: по-перше, антибіотики, які ми знаємо сьогодні, ставатимуть дедалі менш ефективними; по-друге, нових антибіотиків не буде; і, по-третє, виникне критична потреба в доступі до цих ліків для всіх. Ця надзвичайна ситуація для охорони здоров'я, можливо, серйозніша за всі, які виникали раніше.

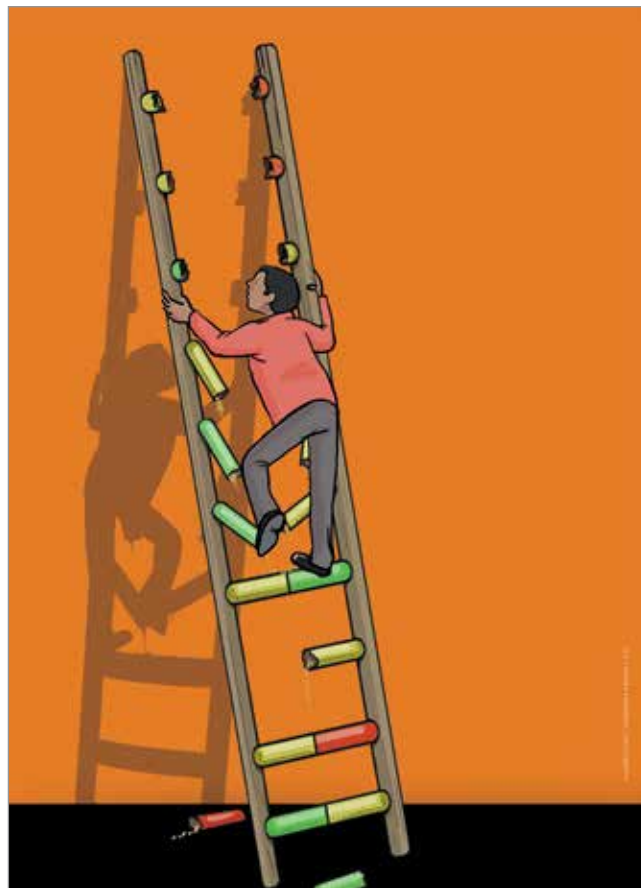
Після Другої світової війни почалося масове виробництво пеніциліну – першого антибіотика, відкритого в 1928 році, після чого світ швидко втрапив у залежність від «чудодійних» ліків. У подальші десятиліття було зроблено більше відкриттів, але вони припинилися до 1980-х років. Те, що відбувалося після, не було відкриттям нових класів протимікробних препаратів, а вдосконаленням тих самих класів ліків, до яких бактерії можуть легко виробити стійкість. Проблема ускладнюється тим, що Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) називає «пріоритетними патогенами». Це переважно грамнегативні бактерії зі складною будовою клітинної стінки, які спричиняють найнебезпечніші інфекції, зокрема пневмонію. ВООЗ додатково розподіляє їх на 3 групи пріоритетності: «критичну», «високу» та «середню». Нам необхідні нові класи антибіотиків для боротьби з пріоритетними патогенами; потрібно, щоб вони були доступними для людей у всьому світі, навіть для тих, хто не має можливості оплачувати високу вартість нових ліків. Натомість щорічний огляд ВООЗ протимікробних препаратів на різних стадіях розробки показує, що за останні 5 років лише 2 з 12 схвалених антибіотиків можна вважати новими; і з них лише 1 спрямований на критично пріоритетний патоген. Майбутнє ще похмуріше. Є лише 9 нових препаратів-кандидатів у III фазі клінічних випробувань, що передують їхньому затвердженню регуляторними органами; більшість із них не спрямовано на критично пріоритетні патогени.

Іронія в тому, що насправді проводиться досить багато досліджень нових антибіотиків. Доклінічний портфель містить >217 молекул. Однак вони розробляються не великими фармацевтичними компаніями, а в лабораторіях університетів і малих бізнесів. За даними ВООЗ, 80% нових ліків на доклінічній стадії розробки знаходяться на підприємствах із кількістю працівників <50 осіб. Але коли настає черга клінічних випробувань, витрати різко зростають, інновації втрачаються.

То чому ж великі фармацевтичні компанії не інвестують у дослідження та розробки або не переносять інновації від малого бізнесу на великі ринки? Чому вони виходять з бізнесу з виробництва антибіотиків у той самий час, коли отримують величезні прибутки за рахунок інших ліків? Причини як економічні, так і моральні. Фармацевтичні компанії виправдовуються високою вартістю розробки, ризиками тощо. Але справжня причина в тому, що набагато більше прибутків можна отримати від розробки лікування таких захворювань, як рак або діабет. Ще більше прибутку приносить розробка ліків від т. зв. орфанних хвороб – рідкісних захворювань, які можуть уражати лише кілька мільйонів людей, але для яких ліки життєво необхідні, а процес їхнього виготовлення – наукоємкий. Отже, моральний бік проблеми полягає у тому, що компанії виходять з украй

важливого виробництва антибіотиків, хоча отримують рекордні прибутки.

Ця відчайдушна ситуація потребує кардинальних рішень. Те, що сьогодні робиться урядами G7, щоб стимулювати компанії інвестувати в нові антибіотики, є важливим, але недостатнім. Цей клас лікарських засобів визначається двома вимогами. По-перше, їхнє використання має бути обмеженим, адже неправильне та надмірне застосування створює проблему АМР. Ці рятівні ліки необхідно буквально «консервувати», що означає обережне та обмежене використання, навіть якщо продажі приносять менше грошей. По-друге, антибіотики мають бути доступними, що також обмежує прибутки фармацевтичних фірм. Отже, настав час поглянути на антибіотики як на глобальне суспільне благо. Можливо, це означає запровадження нових податків – на прибуток фармацевтичних компаній – і створення умов, які б забезпечували використання продуктів наукових досліджень для загального блага. Зіткнувшись з такою загрозою, ми не маємо права схибити, навіть в ситуації, коли обвалюються цілі ринки.



Криза розробки

Більшість великих фармацевтичних компаній майже припинили дослідження та розробку нових антибіотиків. Швидке зростання резистентності до антимікробних препаратів означає, що старий арсенал скоро не працюватиме. Без ефективних антибіотиків глобальна охорона здоров'я втратить основу лікування, на якій вона стоїть.

Сьогодні нам просто неможливо уявити світ без цих диво-ліків, які зробили революцію в сучасній медицині відтоді, як Александер Флемінг відкрив пеніцилін. Антибіотики є важливою складовою лікування та профілактики різних захворювань і станів – від незначних травм до трансплантації органів. За оцінками вчених, запобігання смерті людей від бактеріальних інфекцій, антибіотики допомогли збільшити тривалість життя на 23 роки. Але плоди прогресу, досягнутого за останнє століття, нині майже вичерпано.

Повторний вплив антибіотиків через нераціональне використання спонукав одноклітинні патогени мутувати та розвинути різні захисні механізми. Деякі бактерії навіть пристосувалися вирощувати спеціальні насоси, щоб викачувати антибіотики зі своїх клітин. Зрештою з'явилися збудники, стійкі до кількох препаратів. Минулоріч медичний журнал *The Lancet* опублікував звіт про те, що

стійкість до антибіотиків зараз є основною причиною смерті в усьому світі. У 2019 році антибіотикорезистентність була пов'язана з 5 млн смертей, причому 1,3 млн були безпосередньо нею спричинені.

Тоді як бактерії стрімко нарощують резистентність, існує не так багато альтернатив антибіотикам, які не спрацьовують. «Ми бачимо бактерії, стійкі майже до всіх доступних на цей момент антибіотиків», – розповідає в інтерв'ю журналу *Down To Earth* Джорджія Суліс, доцентка Школи епідеміології та громадського здоров'я Університету Оттави, Канада, яка багато працювала над вивченням збудника туберкульозу. Бактерія, що спричиняє туберкульоз, є прикладом успішної еволюції механізмів стійкості до багатьох ліків, які використовуються для лікування цього захворювання. «Без рішень у недалекому майбутньому поширення мультирезистентних інфекцій зробить хірургічні втручання та інвазивні діагностичні процедури все більш ризикованими», – додає вона. Суліс особливо стурбована швидким зростанням резистентності грамнегативних бактерій, які мають складні клітинні стінки та спричиняють деякі з найкритичніших захворювань, включаючи пневмонію, інфекції крові, ранові інфекції та менінгіт. Багато грамнегативних бактерій є частиною списку пріоритетних патогенів ВООЗ 2017 року. Ці грамнегативні бактерії також виявляють стійкість до найсучасніших антибіотиків, які використовуються як останній засіб лікування. При цьому з 1980-х років не було впроваджено жодного нового класу антибіотиків проти грамнегативних збудників.

Золота ера

Після початку масового виробництва пеніциліну в 1940-х роках учені відкривали нові антибіотики майже щороку та групували їх у різні класи залежно від того, як вони вбивають бактерію чи зупиняють ріст збудника. Між 1950 та 1960 роками світ був наповнений новими класами антибіотиків – із 35 класів антибіотиків, доступних зараз, >20 були розроблені в цьому десятилітті, яке називають золотою ерою антибіотиків. Більшість із них досі використовуються. Але з 1980-х років не було розроблено жодного нового класу антибіотиків. У статті 2011 року в *British Journal of Pharmacology* йдеться про те, що розробка аналогів (антибіотиків, що належать до одного класу) спочатку встигала за появою нових штамів резистентних бактерій, але 10-20 років тому в цих перегонах почали перемагати збудники.

Зараз аналогів, які надходять на ринок, недостатньо, щоб зупинити хвилю стійкості до антибіотиків, особливо грамнегативних бактерій. У багатовідомчому дослідженні, опублікованому в 2022 році в журналі *Clinical Infectious Diseases*, стверджується, що 18 антибактеріальних препаратів було схвалено та введено на ринок у країнах G7 (7 найрозвинутіших економік світу) та 7 інших країнах із високим рівнем доходу в Європі між 2010 і 2019 роками. Це все варіанти вже наявних класів. Оскільки аналоги в межах одного класу мають схожий механізм дії, цільові бактерії з високою імовірністю швидко вироблять стійкість до них. Лише деякі з цих 18 антибіотиків спеціально розроблені проти грамнегативних збудників.

Замало нового

Майбутні варіанти антибіотиків також не обіцяють виходу із кризи. Науковці часто називають глобальний план розробки антибіотиків «сухим», «слабким» і навіть «анемічним» через недостатню кількість засобів, які знаходяться на стадії розробки. ВООЗ виокремлює 12 пріоритетних патогенів, проти яких украй необхідні нові антибіотики. Крім того, нікуди не зникла проблема стійкості збудника туберкульозу та *Clostridioides difficile* – патогена, який може спричинити смертельне ураження кишечника. Дані ВООЗ, оновлені наприкінці 2021 року, показують, що із 297 антибіотиків-кандидатів 217 перебувають на стадії доклінічної розробки (випробування на тваринах), 77 – у клінічних випробуваннях (які проходять у 3 фази) та лише 3 чекають на реєстрацію для виходу на ринок.

Уважніший погляд на 77 кандидатів ще більше затьмарює перспективи, оскільки 32 з них не є власне

антибіотиками, а діють в інший спосіб. До них належать бактеріофаги – віруси, які можуть знищувати бактерії, а також ферменти, отримані з фагів, здатні руйнувати клітинну стінку бактерій. Ці засоби можуть у кращому випадку використовуватися як доповнення до традиційних антибіотиків, а не як їхня заміна. Решта 45 молекул-кандидатів є традиційними антибіотиками, тобто пригнічують компоненти, необхідні для росту бактерій, або вбивають патоген. Із цих 45 кандидатів лише 28 спрямовані на пріоритетні патогени; із 2017 року їхня кількість майже не змінюється.

Александра Кемерон, старша експертка відділу AMR ВООЗ, визнає, що цього процесу недостатньо для боротьби зі зростанням AMR, і каже, що більшість нових антибактеріальних методів лікування, які розробляються в клінічній практиці, є похідними від наявних класів антибіотиків із хорошою ефективністю, але встановленими механізмами стійкості. Бути новим для антибіотика означає, що він належить до нового хімічного класу чи має новий спосіб дії або не виявляє перехресної резистентності з іншими класами антибіотиків. Кількість антибіотиків у розробці мізерна порівняно з ліками від інших захворювань. Для порівняння: за даними ВООЗ, на стадії активної клінічної розробки перебувають >10000 лікарських засобів для лікування раку, 1800 – для лікування нейропсихіатричних захворювань і 1500 – для лікування ендокринних захворювань, захворювань крові та імунної системи.

Сценарій найближчого майбутнього

Щоб досягнути потенційний дефіцит нових антибіотиків у найближчому майбутньому, скажімо, через 2-4 роки, врахуємо, що в III фазі клінічних випробувань зараз перебувають лише 9 кандидатів. Із них жоден засіб не спрямований на *M. tuberculosis*, 1 – на *C. difficile* та 2 – на патогени критичного пріоритету за ВООЗ. Лише 1 кандидат (таніборбактам + цефепім, спрямований на найважливіші пріоритетні патогени) вважається інноваційним продуктом. Лише 1 препарат – солітроміцин (макролідний антибіотик) – з успіхом пройшов III фазу та перебуває на стадії попередньої реєстрації.

«Викликає тривогу те, що лише кілька препаратів (у розробці) спрямовані проти патогенів, які становлять найбільшу загрозу; з огляду на історичні дані, більшість із них, ймовірно, ніколи не досягнуть схвалення FDA (Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США)», – каже Девід Хюн, директор проекту Pew Charitable Trusts Antibiotic Resistance Project, який відстежував клінічний розвиток у всьому світі в 2014-2020 роках.

Серед кандидатів на нетрадиційні антибіотики лише 5 перебувають у III фазі клінічних випробувань. 1 спрямований на критично пріоритетні патогени – *P. aeruginosa* та *Enterobacteriales*, 2 активні проти *C. difficile*. Проти *M. tuberculosis* у розробці лише 1 продукт, який перебуває у I фазі. Ще 2 продукти – на етапі попередньої реєстрації. 1 з них активний проти інших пріоритетних патогенів ВООЗ, а інший – проти *C. difficile*.

Можливість виходу більшої кількості антибіотиків на ринок через успішні клінічні стадії залежить від потужності «конвеєра» доклінічної розробки. Із 217 кандидатів, які перебувають на цій стадії, лише 34 подали заявку на участь у клінічних випробуваннях. Це 17 традиційних і 17 нетрадиційних антибактеріальних продуктів – надто малочисельний пул з огляду на високий ризик невдач на доклінічному етапі.

«Що стосується антибіотиків у наявних класах, то в середньому лише 1 із кожних 15 препаратів, які перебувають на доклінічній розробці, досягне пацієнтів. Для нових класів антибіотиків цей показник ще менший – лише 1 із 30 кандидатів», – говорить Томас Куені, генеральний директор Міжнародної федерації фармацевтичних виробників та асоціацій.

Не зовсім нові

Нові антибіотики, створені у 2010-2019 роках, є варіантами наявних класів; найімовірніше, цільові бактерії вироблять стійкість проти них раніше.

Клас	Антибіотики
Цефалоспори́ни	Cefiderocol; Ceftazidime/avibactam; Ceftolozane/tazobactam; Ceftaroline
Фторхіноло́ни	Lasclifloxacin; Delafloxacin
Плевромутилі́н	Lefamulin
Карбапенеми	Imipenem-cilastatin/relebactam; Meropenem/vaborbactam
Тетрациклі́ни	Omadacycline; Sarecycline; Eravacycline
Аміноглікози́ди	Plazomicin
Глікопепти́ди та ліпоглікопепти́ди	Oritavancin; Dalbavancin
Оксазолідино́н	Tedizolid
Макролі́ди	Fidaxomicin
	Bezlotoxumab*

Примітки: ці антибактеріальні препарати вперше були схвалені FDA, Європейським агентством з лікарських засобів, Японським агентством із фармацевтичних препаратів і медичних пристроїв або Міністерством охорони здоров'я Канади в 2010-2019 роках; * безлотоксумаб є моноклональним антитілом і не підпадає під стандартні класи антибіотиків, установлені ВООЗ. Джерело: Outtersson K., Orubu E.S.F., Rex J. et al. Patient Access in 14 High-Income Countries to New Antibacterials Approved by the US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, or Health Canada, 2010-2020. Clin Infect Dis. 2022 Apr 9; 74 (7): 1183-1190.

Заради прибутку

Високий ризик і низька віддача – так виправдовує «велика фарма» припинення дослідження антибіотиків. Але це суперечить величезним прибуткам, які вона отримує від інших ліків.

За оцінками галузевих аналітиків, щоб виявити антибіотик-кандидат і запустити його в комерційне виробництво, потрібно 10-15 років і 1-1,5 млрд дол. США. Оскільки нові молекули стає все складніше знайти, вартість розробки зростає. Крім того, антибіотики зазвичай недорогі, щоб бути доступними, а також продаються в менших обсягах, адже тривалість терапії (крім випадків туберкульозу) часто становить не більше 2 тиж. Для порівняння: лікування хронічних захворювань, як-от діабет, гіпертонія і рак, триває від кількох місяців до десятиліть.

Звичайно, все це обмежує прибутки компаній, які базуються на традиційній ринковій моделі масових продажів. «Через загрозу появи резистентності нові антибіотики «тримають на полиці», не продають і використовують лише в крайньому випадку», – говорить Томас Куені, генеральний директор Міжнародної федерації фармацевтичних виробників та асоціацій. Це означає, що розробники антибіотиків не можуть продавати їх у великих кількостях щонайменше протягом перших кількох років, що може бути найкращим часом для відшкодування величезних витрат

на розробку. До того моменту, коли новий антибіотик стане першою або другою лінією терапії, для оригінального розробника існує ризик втрати доходів через появу недорогих генериків після припинення дії патентного захисту. Крім того, неможливо передбачити, коли та скільки антибіотиків буде потрібно через спорадичний характер інфекцій і спалахів. Дослідження 2022 року під керівництвом Кевіна Ауттерсона, виконавчого директора глобального некомерційного партнерства з підтримки антибактеріальних досліджень Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator, підкреслює, що в США загальний річний обсяг продажів 17 із 18 нових антибіотиків, випущених у період між 2010 і 2019 роками, становив ≈715 млн дол. Це зіставно із прибутком від продажів лише 1 нового онкологічного продукту за той самий період.

Великий вихід

«Непривабливі комерційні перспективи розробки антибіотиків призвели до того, що багато великих фармацевтичних компаній залишили цю сферу діяльності», – констатує Леслі Огілві, тимчасовий керівник Секретаріату Глобального науково-дослідного центру AMR, партнерства країн, неурядових організацій-донорів і міжурядових організацій. Обвал ринку антибіотиків також виштовхнув венчурних капіталістів у прибутковіші сфери. «Я б не сказав, що велика фармацевтика поступово виходить із простору розробки антибіотиків. Вони фактично вже залишили цей напрям. GSK (GlaxoSmithKline, Велика Британія) та Roche (Hoffmann-La Roche, Швейцарія) – єдині 2 великі фармацевтичні компанії з антибактеріальними препаратами, які знаходяться на стадії клінічної розробки, проти пріоритетних патогенів», – каже Крістін Ардал, старший науковий співробітник Норвезького інституту громадського здоров'я.

При підготовці цього матеріалу в редакції *Down To Earth* оцінили портфелі 15 високоприбуткових глобальних фармацевтичних і біофармацевтичних компаній, використовуючи інформацію, доступну на їхніх вебсайтах, щоб зрозуміти поточний сценарій. Результати приголомшливі. З 1007 молекул у розробці в цих компаніях лише 13 є антибактеріальними кандидатами. Це лише 1,3% від загальної кількості кандидатів. Антибіотики розробляють 4 з 15 компаній – уже згадані GSK, Roche, а також американські Pfizer і AbbVie – причому GSK розробляє 8 із них. Натомість 411 кандидатів (40,8%) призначені для онкології та розробляються 13 компаніями. Майже всі компанії розробляють продукти для імунології, лікування алергії, запалення або респіраторних захворювань, що становить 14,9% від загального обсягу продукції. Загалом 8,3% продукції призначено для таких галузей медицини, як кардіологія, метаболічні розлади або захворювання нирок.

Разом у 2022 році дохід цих 15 компаній після конвертації з різних валют (відповідно до курсу конвертації на 31 грудня 2022 року) склав ≈711 млрд дол. США, а загальні інвестиції у дослідження та розробки становили ≈124 млрд дол. Це ≈17,5% від загальної суми надходжень. Деякі фірми, як-от Sanofi, GSK, Pfizer і Johnson & Johnson, зосереджуються на розробці вакцин проти бактеріальних інфекцій, на частку яких разом припадає лише 2% від загального обсягу продукції.

Погляд на плани великих фармацевтичних компаній дає зрозуміти, що вони припиняють дослідження антибіотиків і зосереджуються на інших сферах. AstraZeneca, фармацевтична компанія зі штаб-квартирою у Великій Британії з доходом у 44,4 млрд дол. США, має максимальну кількість продуктів (170) у своєму клінічному портфелі. З них більше половини (95) зосереджено на онкології. Є 15 продуктів, спрямованих на рідкісні захворювання. Але немає жодної антибактеріальної молекули чи вакцини. У 2016 році AstraZeneca продала Pfizer права на останні стадії розробки своїх антибіотиків на більшості ринків за межами США.

У 2022 році компанія Roche, яка має 104 продукти в плані розробки, інвестувала 14 млрд швейцарських франків (1 швейцарський франк = 1,13 дол. США) у дослідження та розробки. З 51 продуктом, присвяченим онкології та гематології, ця сфера діяльності компанії охоплює 49% від загальної кількості молекул. У 2013 році компанія Roche уклала угоду щодо ліцензії на експериментальний антибіотик зі швейцарською компанією Polyphor, але припинила співпрацю в 2015 році.

Bristol-Myers Squibb із США має план розробки 91 молекули, 50% якого займає онкологія. Фірма припинила розробку антибіотиків на початку 2000-х років.

Далі буде.

Основні загрози

У 2017 році ВООЗ визначила 12 патогенів, які є стійкими до антибіотиків і потребують вивчення

ПРІОРИТЕТНІСТЬ 1. КРИТИЧНА

Мультирезистентні бактерії, які становлять особливу загрозу в лікарнях і серед пацієнтів, догляд за якими потребує таких пристроїв, як апарати штучної вентиляції легень і катетери крові

- *Acinetobacter baumannii*, стійкі до карбапенему
- *Pseudomonas aeruginosa*, стійкі до карбапенему
- *Enterobacteriaceae*, стійкі до карбапенему, та ті, що продукують бета-лактамази розширеного спектра дії

ПРІОРИТЕТНІСТЬ 2. ВИСОКА

Інші бактерії, які стають дедалі стійкішими до ліків і спричиняють поширеніші захворювання

- *Enterococcus faecium*, стійкий до ванкомицину до карбапенему
- *Staphylococcus aureus*, резистентний до метициліну, стійкий до ванкомицину
- *Helicobacter pylori*, стійкий до кларитромицину
- *Campylobacter spp.*, резистентний до фторхінолонів
- Сальмонели, резистентні до фторхінолонів
- *Neisseria gonorrhoeae*, стійка до цефалоспори́нів та фторхінолонів

ПРІОРИТЕТНІСТЬ 3. СЕРЕДНЯ

Інші дедалі стійкіші до ліків бактерії, які спричиняють поширеніші захворювання

- *Streptococcus pneumoniae*, нечутливий до пеніциліну
- *Haemophilus influenzae*, резистентна до ампіциліну
- *Shigella spp.*, резистентні до фторхінолонів

Алгоритм діагностики та лікування пацієнта з алергічним ринітом

Розбір клінічного випадку



І.В. Гогунська

Зростання поширеності алергічних захворювань у промислово розвинених країнах триває вже понад 50 років. Наразі на алергічний риніт (АР) страждає 10-30% населення, поширеність кропив'янки протягом життя перевищує 20%. Серед дітей шкільного віку сенсibilізація щонайменше до одного алергену наближається до 40-50%.

Щорічно зростає кількість полісенсibilізованих пацієнтів. За останніми оцінками, полісенсibilізація присутня у понад 80% хворих на АР, і загальновідомо, що ця категорія пацієнтів має більш виражені клінічні прояви та погіршення якості життя. У шведському дослідженні було продемонстровано, що приблизно 75% дітей з АР через полісенсibilізацію до пилку у віці 4 або 8 років мали стійкий АР до 24 років, а в 30% розвивалася бронхіальна астма (рис. 1). При цьому ймовірність персистенції АР була високою навіть при низьких рівнях пилковоспецифічного IgE.

АР часто пов'язаний з офтальмологічними симптомами, як-от сльозотеча і свербіж очей (88% пацієнтів), запалення (78%), почервоіння (75%), набряк (72%) та відчуття печіння (65%) (Bousquet J. et al., 2008; Bielogy L., 2000; Duruis P. et al., 2020). Ці прояви значно погіршують працездатність і якість життя пацієнтів, тож їх дуже важливо контролювати.

Не викликає сумнівів, що АР несприятливо впливає на якість життя, зокрема сприяє появі розладів сну, депресії, дратівливості, зниженню продуктивності. Крім того, АР часто супроводжується коморбідними станами, як-от астма, середній отит, обструктивне апное уві сні, алергічний кон'юнктивіт, синусит. У певній частині хворих АР може зумовлювати ускладнення; саме після виявлення останніх оториноларингологом пацієнт уперше потрапляє до алерголога. Наслідки несвоєчасно виявленого та нелікованого АР можуть бути дуже серйозними, тому такі випадки потребують активного лікування.

Клінічний випадок

Пацієнтка віком 30 років, скаржить на прояви АР протягом усього весняно-літнього періоду. З анамнезу відомо, що від народження до підліткового віку її непокоїли симптоми atopічного дерматиту, у шкільному віці діагностували сезонний АР. Під час вживання горіхів і фруктів (лісовий горіх, волоський горіх, яблука) виникає свербіж у роті, під час контакту з котями – свербіж очей, нежить, кашель. Сімейний анамнез: у дідуся – бронхіальна астма, у мами – поліноз.

Оскільки пацієнтка раніше не обстежувалася, а також з огляду на можливу полісенсibilізацію та харчову алергію призначено додаткове дослідження – мультикомпонентна алергодіагностика. Загальний IgE становив 2310 кОд/л.

Кількісний аналіз виявив сенсibilізацію до таких алергенів: жито посівне (Sec s_pollen E) 16,79, очерет звичайний (Phg s E) 32,91, пажитниця багаторічна (Lol p 1 M) 45,98, паспалум (Pas p E) 41,09, тимофіївка лучна (Phl p 1 M) 48,83, береза повисла (Bet v 1 M) 51,53, вільха чорна (Aln g 1 M) 40,46, ліщина (Cof a_pollen E) 32,04, амброзія полинолиста (Amb a E) 37,51, *Alternaria alternata* (Alt a 1 M) 50,61, кіт (Fel d 1 M) 49,55, собака (Can f 1 M) 22,10. Сенсibilізація до білків PR-10 (береза, бук, вільха, ліщина, фундук, яблуко) свідчила про наявність орального алергічного синдрому (PFAS).

Встановлено діагноз: персистуючий алергічний риніт. Сенсibilізація до пилку злаків, дерев, бур'янів, пліснявих грибів, загострення.

Харчова алергія, оральний алергічний синдром (фундук, яблуко).

Рекомендовано елімінаційну дієту, базисну терапію АР: антигістамінний препарат II покоління (АГП-II) біластин та інтраназальний кортикостероїд (ІНКС) протягом усього сезону цвітіння. АСИТ у холодний період року.

Обговорення

Лікування АР включає елімінацію причинного алергену (варто пам'ятати, що на клінічне поліпшення слід очікувати через тривалий час після елімінації алергенів), фармакологічне лікування та підсирку чи сублінгвальну алергенспецифічну терапію (АСИТ). З огляду на полісенсibilізацію, високий рівень загального IgE, відсутність контролю симптомів астми АСИТ пацієнтці на даному етапі не показана.

Експертна група ARIA (2019) на основі оцінки пацієнтів за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ; від 0 до 10 балів) розробила алгоритм вибору фармакологічного лікування АР і переходу на крок угору або вниз залежно від контролю симптомів (табл. 1). За допомогою ВАШ оцінюють вираженість назальних та очних симптомів АР за останні 24 год від 0 (симптоми не турбували) до 10 балів (симптоми дуже турбували). Оцінка ≥ 5 балів вказує на неконтрольований АР.

Таблиця 1. Препарати для step up / step down терапії в пацієнтів із АР

Лікування	Препарати
T 1	Неседативні H ₁ -АГП (перорально, інтраназально або кон'юнктивально), антагоністи лейкотрієнових рецепторів або кромони (інтраназально або кон'юнктивально)
T 2	ІНКС
T 3	ІНКС + азеластин інтраназально
T 4	Перорально кортикостероїди коротким курсом і додаткове лікування
T 5	Розглянути доцільність направлення пацієнта до вузького спеціаліста та проведення АСИТ

Дослідження свідчать, що третина пацієнтів з АР незадоволені отримуваною терапією. З них 44% хотіли б швидшого полегшення симптомів, а 55% – тривалішої дії препарату. Близько 2/3 хворих цікавляться найновішими засобами для лікування алергії, які, можливо, були б ефективнішими і добре переносились, а 26% пацієнтів шукають «свій» препарат, постійно змінюючи медикаменти без рекомендацій лікаря. Запорукою високої задоволеності пацієнтів лікуванням, а отже, й довготривалого комплаєнсу є правильний вибір препарату – із найбільш сприятливим клінічним профілем (табл. 2). Як видно з таблиці, біластин має найбільше властивостей «ідеального» АГП-II за визначенням ARIA; крім того, він єдиний серед АГП-II безпосередньо показаний для лікування алергічного ринокон'юнктивіту.

Згідно з рекомендаціями ARIA, для лікування АР слід застосовувати тільки АГП-II з огляду на їхній мінімальний вплив на гістамінові H₁-рецептори в центральній нервовій системі (ЦНС).

H₁-рецептори представлені в усьому організмі, зокрема в головному мозку та периферичних органах, як-от гладка мускулатура бронхів, кров'яні судини, шкіра і слизові оболонки. Залежно від місця вивільнення гістаміну його активність та ефекти можуть бути дуже різними й органоспецифічними (рис. 2).

Седативні властивості АГП (сонливість, зниження працездатності та ін.) зумовлені пригніченням функцій центральних гістамінових нейронів. Тіла останніх локалізовані в туберомамільярному ядрі гіпоталамуса, а їхні нервові волокна поширюються до спинного мозку, утворюючи моноамінергічну нервову систему. У збудженому стані гістамінові нейрони дуже чутливі для гістаміну, який у разі вивільнення активує функцію кори головного мозку або безпосередньо через H₁- і H₂-рецептори, або шляхом збудження ацетилхолінових і норадреналінових нейронів у стовбурі мозку, ацетилхолінових нейронів у безім'яній речовині та глутамінових нейронів у гіпоталамусі. Активація гістаміновими нейронами кори головного мозку тісно пов'язана з підтриманням стану збудження, посиленням когнітивних функцій і пригніченням апетиту.

Отже, щоб АГП проявили седативні властивості, їм необхідно проникнути в головний мозок і зв'язатися з H₁-рецепторами. Показником седативного потенціалу є зайнятість H₁-рецепторів головного мозку (H₁RO). Для вимірювання цього показника використали позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) із міченим докспеїном. На рисунку 3 зображено H₁RO для різних АГП; якщо H₁RO

не перевищувала 20%, під час одночасного виконання тесту когнітивної функції не спостерігали погіршення, а отже, такий препарат можна класифікувати як неседативний.

З-поміж АГП, що належать до неседативної групи, H₁RO біластину (20 мг) та олопатадину (очні краплі) становить близько 0%. Відповідно, ці лікарські засоби можна віднести до препаратів, що «не проникають у ЦНС».

Варто наголосити, що біластин вигідно відрізняється й з-поміж інших АГП-II, які мають здатність нехай незначного, але проникнення крізь ГЕБ. Так, у дезлоратадину та лоратадину, які належать до АГП-II, H₁RO дорівнює 10% і 7% відповідно, що стає причиною седативного ефекту і сонливості при їх застосуванні. Це має неабияке значення в разі необхідності призначення подвійної дози препарату для досягнення швидкого ефекту або купірування тяжких проявів захворювання.

Різний ступінь проникнення крізь ГЕБ і зайнятість H₁-рецепторів у різних препаратах АГП залежать від низки факторів. Деякі

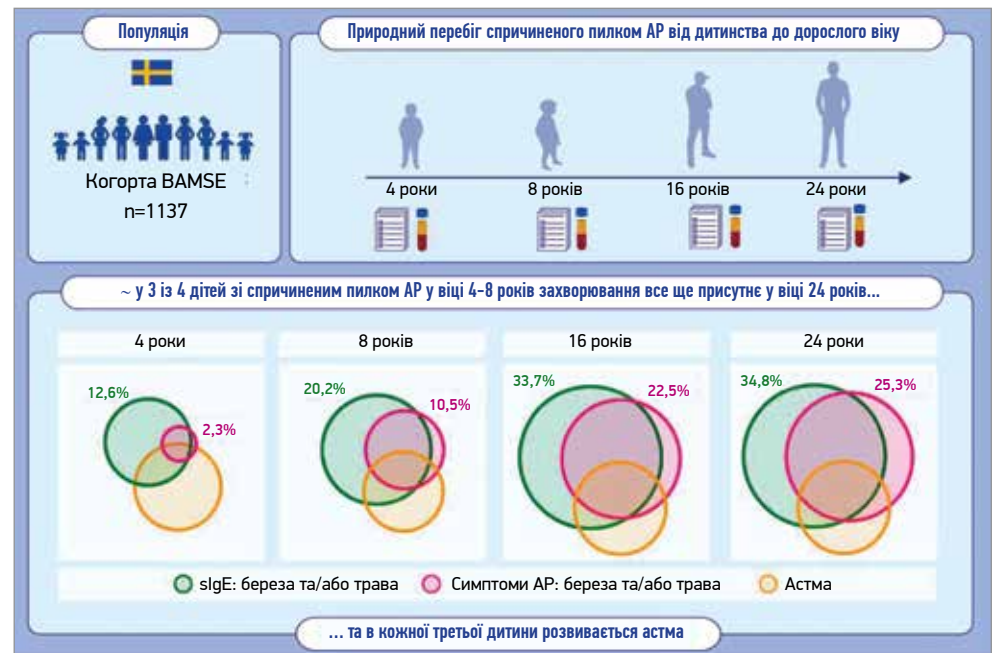


Рис. 1. Еволюція АР у дітей та підлітків (адаптовано з: Lindqvist, Magnus et al., 2024)

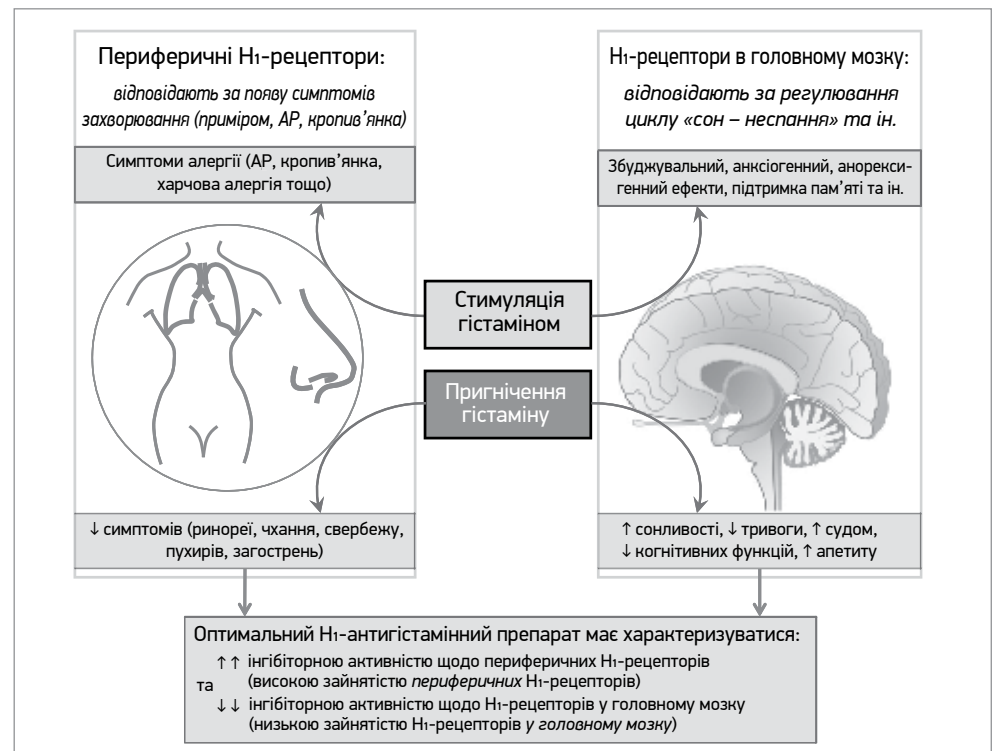


Рис. 2. Органоспецифічність біологічної активності гістаміну

Таблиця 2. Відмінності в клінічних профілях АГП-II

Характеристика	Біластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Фексофенадин	Левосетиризин	Лоратадин
Селективність щодо H ₁ -рецепторів	+++	+	++	+	++	+
Афінність до H ₂ /H ₃ -рецепторів	±	±	±	±	±	±
Метаболізм	Не метаболізується	±	+++	±	++	+++
t _{max} , год	1,3	1,0	3,0	1-3	0,9	1,0-1,5
t _{1/2β} , год	14,5	10,0	27,0	11-15	7,9	8,4
Показаний при алергічному ринокон'юнктивіті	✓	✓/х (деякі лікарські форми)	х	х	х	х
Показаний при АР	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Показаний при кропив'янці	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Застосування в педіатрії	х (проводяться дослідження)	✓ (діти 6-12 років)	✓ (діти віком ≥1 рік)	✓ (діти віком ≥3 роки)	✓ (діти віком ≥2 роки)	✓ (діти віком ≥2 роки)
Зміна дози за ниркової дисфункції	х	✓ (за помірної і тяжкої дисфункції)	З обережністю за тяжкої дисфункції	х	✓ (за помірної і тяжкої дисфункції)	х
Зміна дози за печінкової дисфункції	х	✓ (за супутньої ниркової дисфункції)	Не зазначено	х	✓ (за супутньої ниркової дисфункції)	х
Зміна дози в літніх пацієнтів	х	х (за нормальної ниркової функції)	Не зазначено	х	✓ (за супутньої помірної чи тяжкої дисфункції)	х
Взаємодія з їжею	✓ (приймати натщесерце)	х	х	Не зазначено	х	х
Застосування при вагітності та лактації	З обережністю	З обережністю	х	х	З обережністю	х
Клінічно значущі лікарські взаємодії	х	х	х	Так (антациди)	Малоймовірно (немає доступних даних)	Можливі (з інгібіторами CYP3A4 і CYP2D6)
Взаємодія з алкоголем	х	З обережністю	х	Не зазначено	З обережністю	х
Здатність керувати автомобілем, механізмами під час лікування (тобто відсутність седативного потенціалу)	✓	✓ (перевірити реакцію на препарат перед водінням)	✓ (з обережністю – можлива сонливість)	✓ (порушення малоймовірно)	✓ (перевірити реакцію на препарат перед водінням)	✓ (з обережністю – можлива сонливість)
Протипоказання	Немає	Тяжка ниркова недостатність	Немає	Немає	Тяжка ниркова недостатність	Немає
Кількість властивостей АГП, рекомендованих ARIA	10	6	6,5	9,5	6,5	6,5

Wang X.Y. et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. Ther. Clin. Risk Manag. 2016 Apr 13; 12: 585-97.

АГП-II потрапляють до ЦНС мозковим кровообігом і пасивно переносяться в ендотелій ГЕБ. Однак, як субстрати Р-глікопротеїну (Р-рр), вони активно транспортуються ретроградно до мозкового кровообігу, і мінімальна кількість зв'язується з H₁-рецепторами в мозку. Коли препарати не є субстратами Р-рр (наприклад, АГП-I), вони потрапляють у мозковий кровообіг, проникають крізь ГЕБ і не видаляються із ЦНС, тісно зв'язуючись із H₁-рецепторами в мозку, та спричиняють побічні дії. Проте рівень внеску Р-рр у здатність проникнення препаратів у мозок відрізняється залежно від хімічної структури

молекули. Крім цього, в процес проникнення речовини крізь ГЕБ залучені такі показники, як гідрофобність, молекулярна маса, електричний заряд і багато інших чинників, зокрема ферменти цитохрому Р450, енантимери та ін. Примітно, що в разі пасивної дифузії ступінь проникнення крізь ГЕБ тим вищий, чим нижча молекулярна маса.

Деякі лікарські засоби з молекулярною масою <400 Да можуть проникати крізь ГЕБ завдяки пасивній дифузії, що пояснює різний седативний потенціал в окремих представників АГП-II. Так, молекулярна маса дезлоратадину становить 310 Да, лоратадину –

388 Да, біластину – 463 Да. При цьому треба зазначити, що за збільшення молекулярної маси до 450 Да проникнення крізь ГЕБ зменшується в 100 разів. Отже, біластин має найменший ступінь дифузії та ймовірність проникнення крізь ГЕБ порівняно з дезлоратадином і лоратадином. Це обов'язково треба враховувати під час вибору АГП для тривалого застосування, особливо за необхідності призначення вищих доз, коли препарат накопичується в ЦНС. Так, під час розгляду залишкових явищ АГП на прикладі дифенгідраміну (50 мг) і кетотифену (1 мг) було доведено, що період напіврозпаду цих речовин у головному мозку приблизно в'ятеро довший, ніж у плазмі, і становить 30 і 45 год відповідно. Звідси залишкові ефекти і виражена седативна післядія: порушення циркадного циклу сну й неспання, сонливість, порушення працездатності та уваги.

Біластин також має сприятливі фармакологічні властивості, які мінімізують взаємодії з іншими ліками і дозволяють його призначати широкому колу пацієнтів. Так, переважна більшість застосованої дози біластину

(приблизно 95%) виводиться в незмінному вигляді. Препарат не метаболізується ні в печінці (немає індукції або інгібування активності CYP450), ні в кишечнику (не задіюється CYP1A4 чи CYP3A4), немає потреби в корегуванні дози в пацієнтів із печінковою чи нирковою недостатністю.

Відмінна переносимість біластину (Ніксар®) була продемонстрована в рандомізованих контрольованих дослідженнях, а також в умовах реальної клінічної практики. Прикладом, Р. Kupa і співавт. (у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні порівнювали ефективність і безпеку біластину 20 мг 1 р/день, цетиризину 10 мг 1 р/день та плацебо в пацієнтів із сезонним АР (n=683). Після 14 днів терапії сонливість і втома значно підвищувалися в групі цетиризину, натомість у групі біластину частота цих небажаних ефектів була навіть нижчою порівняно з такою в групі плацебо. Біластин асоціювався із сонливістю на рівні плацебо (рис. 3), також у пацієнтів із цілорічним АР (рис. 4) (Brozer J.L. et al., 2010; Sastre J. et al., 2011).

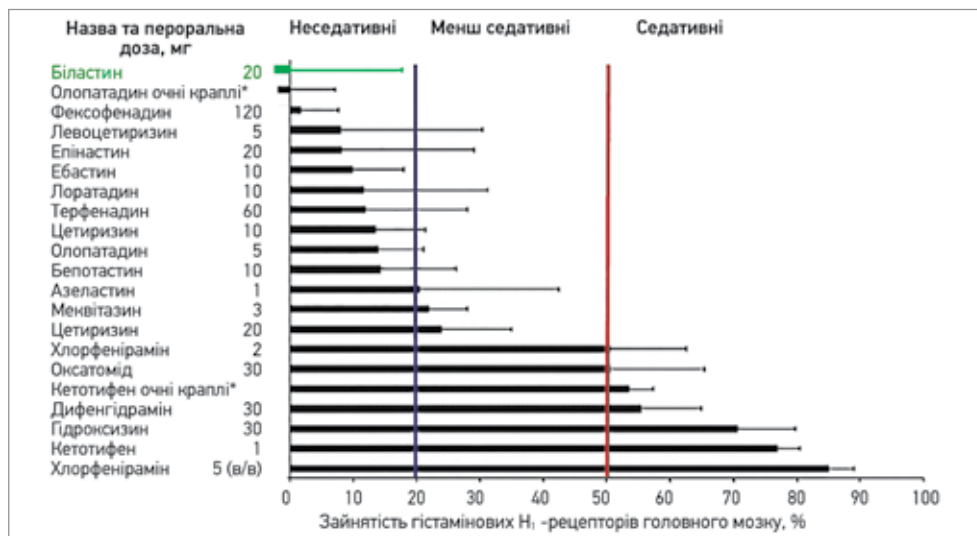
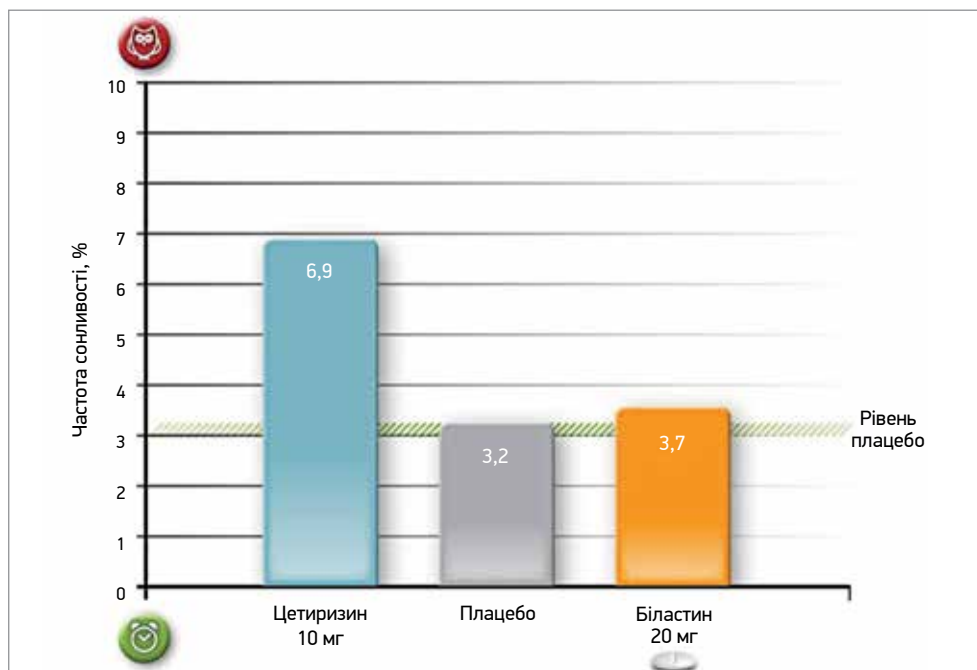
Рис. 3. Зайнятість гістамінових H₁-рецепторів головного мозку (середній відсоток ± стандартне відхилення) антигістамінними препаратами (адаптовано з: Kawachi H. et al., 2019)

Рис. 4. Частота сонливості в пацієнтів із цілорічним АР під час лікування біластином, цетиризином і плацебо

Отже, біластин (Ніксар®) – сучасний неседативний АГП, який ефективно усуває всі симптоми АР і дуже добре переноситься. Препарат характеризується швидким початком (протягом 1 год) і тривалим періодом дії. Дослідження показали, що молекула біластину має помірну або високу спорідненість і потужну активність щодо гістамінового H₁-рецептора, а також незначну афінність до 30 інших рецепторів. Біластин швидко та ефективно абсорбується, зазнає незначного метаболізму і є субстратом для Р-глікопротеїну, що обмежує його здатність проникати крізь ГЕБ. У рекомендованій дозі 20 мг біластин не чинить седативного ефекту, не посилює дії алкоголю чи лоразепаму, не погіршує фактичну здатність керувати і не виявляє кардіотоксичності. Використання біластину в дозі 10 мг у дітей віком 2-11 років також підтвердило частоту побічних ефектів такого лікування на рівні з плацебо. Тривалість дії біластину, його ефективність і відсутність седативного впливу на центральну нервову систему роблять цей препарат особливо привабливим для клінічного використання. За висновком експертів ARIA, завдяки фармакологічним особливостям, ефективності, безпеці та фармакодинамічним властивостям біластин відповідає рекомендованим критеріям EAACI/ARIA для лікарських засобів, що застосовуються для лікування АР.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні **оригінальний біластин** представлено компанією «Берлін-Хемі» під назвою Ніксар®. Таблетки 20 мг показані для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) й кропив'янки у дорослих і підлітків (віком понад 12 років). Нова лікарська форма – таблетки 10 мг, що диспергуються у ротовій порожнині, – має ті самі показання і застосовується в дітей віком 6-11 років із масою тіла не менше 20 кг. Ці таблетки швидко розчиняються у воді або слині, не містять барвників чи консервантів і мають приємний виноградний смак. Ніксар® призначають 1 раз на день за годину до або через 2 години після прийому їжі чи фруктового соку.

Біль у горлі: сучасне мистецтво лікування



В.В. Кіщук

У всьому світі біль у горлі, зумовлений запальними захворюваннями горла (ЗЗГ), є найчастішою причиною звернень до лікарів загальної практики та оториноларингологів; із ним пов'язано ≈25% відвідувань лікаря. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, >100 соматичних захворювань із провідним інфекційно-залежним і токсико-алергічним механізмом пов'язані саме із ЗЗГ. Здебільшого причина болю в горлі – гостре запалення інфекційного генезу: ГТ, ГФ і ГРВІ.

Етіологія та клінічні прояви ЗЗГ

Найчастіша причина розвитку ЗЗГ – гостра респіраторна вірусна інфекція; ≈80% захворювань, симптомами яких можуть бути біль і першіння в горлі, є гострим фарингітом або гострим тонзилітом, що розвинулися на тлі ГРВІ. Серед респіраторних вірусів збудниками ЗЗГ зазвичай є риновіруси, аденовіруси, віруси грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, коронавіруси, метапневмовіруси, бокавіруси людини тощо. Крім респіраторних вірусів, ЗЗГ здатні зумовлювати віруси простого герпесу, вірус Епштейна – Барр, цитомегаловірус тощо.

Бактеріальні збудники зустрічаються значно рідше. Серед них першорядне значення мають β-гемолітичні стрептококи групи А (БГСА), причому захворюваність на гострий стрептококовий тонзиліт (ангіна) залежить від віку та становить 5-15% у дорослих, 20-30% у дитячому й підлітковому віці. В дітей саме БГСА майже завжди є причиною бактеріального тонзиліту (Hansmann-Wiest J. et al., 2018).

Місцеві прояви ЗЗГ – гіперемія, набряк слизової оболонки задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів, піднебінних дужок, можливо, м'якого піднебіння та язичка; водночас може спостерігатися наліт на задній

стінці глотки та/або піднебінних мигдаликах. При запаленні трубних валиків біль зазвичай іррадіює у вуха. Під час пальпації можуть спостерігатися болючість та збільшення верхніх шийних лімфовузлів. Виражений больовий синдром за гострих ЗЗГ пояснюється особливостями іннервації цієї ділянки; вона отримує чутливу, рухову та вегетативну іннервацію із глоткового сплетіння. Сплетіння формується за рахунок гілок язикоглоткового та блукаючого нервів, а також симпатичних волокон верхнього шийного ганглія. Наявність значної кількості нервових зв'язків пояснює можливість іррадіації болю при захворюваннях глотки у вуха, нижньої щелепи й інші анатомічні ділянки.

Підходи до лікування ЗЗГ

Відповідно до сучасних клінічних рекомендацій, ухвалених професійними медичними спільнотами, системні антибактеріальні препарати для лікування гострих ЗЗГ рекомендуються призначати пацієнтам, у яких за допомогою методів експрес-діагностики чи культуральних методів підтверджено етіологічну значимість БГСА. Лише за БГСА-тонзиліту є абсолютні показання до проведення антибактеріальної терапії,

адже тільки в цьому випадку існує ризик розвитку гострої ревматичної лихоманки, яка може зумовити низку ускладнень. За відсутності показань до призначення антибактеріальних препаратів системної дії рекомендується проведення терапії місцевими засобами, адже нераціональне призначення антибіотиків становить непотрібний ризик для пацієнтів і сприяє розвитку резистентності (Costelloe C. et al., 2010).

Слід зауважити таке: здебільшого в мазках на флору немає потреби, оскільки зазвичай бактерії, отримані в посіві (наприклад, із поверхні мигдаликів), не зіставляються з тими, що знаходяться всередині крипт, отже, посіви на флору також є неінформативними для визначення тактики лікування і не мають особливої діагностичної цінності.

Мета призначення місцевих препаратів – придушення активності збудників інфекції, швидке досягнення протизапального та болезаспокійливого ефектів, а також профілактика вторинного інфікування ушкодженої слизової оболонки глотки. Препарати мають не лише нівелювати основні симптоми ЗЗГ, а й характеризуватися широким спектром антимікробної дії, низькою алергенністю, відсутністю токсичності. До складу таких засобів зазвичай входить один або декілька антисептичних агентів, а також ефірні олії, місцеві анестетики (лідокаїн, тетракаїн, ментол), рідше – антибіотики (фузафунгін, фраміцетин) або сульфаніламід, дезодорувальні засоби; крім того, можуть міститися природні антисептики (екстракти рослин, продукти бджільництва), лізати бактерій, вітаміни.

Незважаючи на значний асортимент топічних засобів, більшість з них впливають не на всі симптоми ЗЗГ, мають протипоказання, побічні ефекти й інші обмеження до застосування. Так, протимікробні й антисептичні засоби здатні спричинити загибель або затримати розмноження хвороботворних мікроорганізмів, однак вони прямою дією не захищають слизову оболонку та не зменшують інтенсивності симптомів. Низка місцевих антисептичних препаратів, зокрема тих, що містять йод, відомі своєю алергенністю та подразнювальною дією. Деякі засоби можуть негативно впливати на стан шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, тому їх використання протипоказано людям із відповідними супутніми захворюваннями.

КОЛДІСЕПТ наноСІЛЬВЕР – інноваційний засіб для лікування ЗЗГ

Важливо, щоб препарати місцевої дії утворювали захисний шар на слизовій оболонці.

За рахунок цього період терапевтичної дії збільшується, слизова зволожується, а вплив патогенних фізичних, хімічних і біологічних факторів зменшується. Таким вимогам відповідає спреї для горла КОЛДІСЕПТ наноСІЛЬВЕР, що містить наноколоїдне срібло, екстракт ірландського моху та олію м'яти перцевої.

Наноколоїдне срібло (наночастинки срібла у вигляді нанопластинок, що дозволяє їм міцно прилипати до різних поверхонь) – інноваційна активна речовина, яка характеризується потужною антимікробною дією за рахунок взаємодії з мембраною мікробної клітини (через здатність до руйнування клітинної мембрани та порушення клітинного дихання). Крім безпосереднього впливу на патогенні клітини, наночастинки срібла здатні зв'язуватися з тіловими групами мікробних клітин, що зумовлює синтез активних форм кисню, порушення у каскаді системи дихальних ферментів і загибель патогену. Водночас наночастинки виявляють протигрибкову й противірусну активність. Останнє реалізується за рахунок безпосередньої дії на вірус і лізис вірусних мембран.

Окрім наноколоїдного срібла, спреї для горла КОЛДІСЕПТ наноСІЛЬВЕР містять традиційні компоненти з доведеною ефективністю – екстракт ірландського моху, мінеральні солі та олію м'яти перцевої. Екстракт ірландського моху характеризується антисептичними та антибактеріальними властивостями та створює захисний шар гелю, який захищає слизові оболонки порожнини рота і горла від бактерій і вірусів. Водний розчин мінеральних солей натрію, калію, кальцію та магнію, які входять до складу препарату, очищає горло, зменшує набряк слизової оболонки горла та носа і підтримує регенерацію подразнених слизових оболонок. Олія м'яти перцевої зменшує запалення слизових оболонок, полегшує кашель та покращує комфорт під час дихання.

У 2021 р. проведено клінічне спостереження з оцінкою ефективності та безпеки спрею для горла КОЛДІСЕПТ наноСІЛЬВЕР, до якого залучили ≈3400 пацієнтів із ЗЗГ. Виявилось, що 79% пацієнтів повідомили про поліпшення стану упродовж 1-ї доби з початку лікування, 97% – до кінця 2-ї доби. Лікарі поставили високий бал ефективності препарату, що оцінювалася ними на «відмінно» та «добре» в 97% випадків. Водночас переносимість оцінена на «відмінно» та «добре» в 100% випадків; засіб можна використовувати тривалий час без ризику звикання, побічних ефектів або ускладнень.

Висновки

- 1 ЗЗГ – актуальна проблема в практиці лікарів загальної практики та лікарів-оториноларингологів.
- 2 Антибіотики при ЗЗГ мають призначатися за чіткими показаннями, а в разі їхньої відсутності слід надавати перевагу місцевим засобам лікування, які виявляють протимікробну, протизапальну та болезаспокійливу дію.
- 3 КОЛДІСЕПТ наноСІЛЬВЕР спреї для горла є ефективним і безпечним засобом для лікування ЗЗГ; він створює захисний шар на слизовій оболонці горла, захищаючи її від фізичних, хімічних та біологічних факторів, має протизапальну, протимікробну і противірусну дію, зволожує суху слизову оболонку, знімає її набряк, підтримує регенерацію подразнених слизових оболонок.

КОЛДІСЕПТ
НАНОСІЛЬВЕР



Спреї для горла
нано Ag

сучасне мистецтво захисту
від вірусів та бактерій

Ефективна допомога при лікуванні:

- запалення слизових оболонок порожнини рота та горла;
- запалення мигдаликів;
- стани після видалення мигдаликів.



Інформація для спеціалістів медичної та фармацевтичної сфери для застосування у професійній діяльності. Перш ніж застосувати або призначити медичний виріб Колдісепт наноСільвер спреї для горла, будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для застосування. Є протипоказання та побічні ефекти. Зберігати у місцях недоступних для дітей. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції та/або місце запитання стосовно медичної інформації та/або скарги на якість медичного виробу Колдісепт наноСільвер, будь ласка, надішліть листа на електронну адресу: pharmaco@alpen-pharma.com. Декларація про відповідність № 12/UA версія 2 від 12.12.2023. Вироблено для Альпен Фарма АГ (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Виробник: АРЮНА Лабораторія Стomatологічної Фармакології Гжегожа Калбарчика, Польща. Уповноважений представник в Україні: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30А, м. Київ, Пушча-Водиця, 04075; тел.: (044) 401-81-03.

Інгібітори лейкотрієнових рецепторів у лікуванні бронхіальної астми та інших алергічних захворювань



С.В. Зайков

Серед препаратів, які мають велику доказову базу щодо лікування пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів з алергічним компонентом, особливий інтерес становлять антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР). Ці препарати мають хорошу переносимість у дорослих та дітей, а також, на відміну від інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), характеризуються високим комплаєнсом, тому посідають чільне місце в лікуванні пацієнтів із респіраторною патологією.

У лютому відбувся міждисциплінарний конгрес із міжнародною участю «Життя без алергії International» за участю провідних вітчизняних міжнародних експертів. Слово мав президент Асоціації алергологів України, професор кафедри фізятрії та пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Вікторович Зайков із доповіддю «Місце АЛТР у лікуванні пацієнтів із респіраторною патологією».

Пропонуємо до уваги читачів огляд цієї доповіді у форматі «запитання – відповідь».

Якою є роль лейкотрієнів у патогенезі бронхіальної астми (БА) та алергічного риніту (АР)? Як впливає використання АЛТР на перебіг цих захворювань?

Цистеїнілові лейкотрієни – одні з найважливіших факторів запалення, що зв'язуються з відповідними CysLT1-рецепторами і реалізують бронхоспазм, активацію виділення мокротиння, підвищення проникності судин, збільшення кількості еозинофілів. Дослідження показали, що під час спровокованих загострень БА кількість цистеїнілових лейкотрієнів у дихальних

шляхах значно зростає. Ефективно усунути вплив цистеїнілових лейкотрієнів на пацієнтів із БА та АР можна за рахунок використання специфічних антагоністів їхніх рецепторів, зокрема монтелукасту. Саме ця група лікарських засобів здатна підсилити протизапальні ефекти ІКС, які не гальмують продукції лейкотрієнів, і знижувати побічні ефекти ІКС за рахунок зменшення їхньої кумулятивної дози.

Лейкотрієни мають низку ефектів: сприяють зростанню частоти та тяжкості бронхообструкції при ГРВІ, підвищують секрецію, знижують транспорт

слизу, зумовлюють набряк і спазм, збільшують товщину м'язового шару в бронхах, посилюють еозинофілну інфільтрацію дихальних шляхів.

Монтелукаст (найширше використований модифікатор лейкотрієнів) – селективний антагоніст лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) із вираженою протизапальною та бронхолітичною активністю. Нині він має декілька офіційних показань до застосування як у дорослій, так і в педіатричній популяції: БА (GINA, 2023; ARIA, 2020), профілактика астматичного нападу, спричиненого фізичним навантаженням (Jackson D.J., Johnston S.L., 2010). Інколи його також призначають поза зареєстрованими показаннями: бронхіоліт (Dimova-Yaneva D., 2004), хронічне обструктивне захворювання легень (D'Anna S.E. et al., 2016), синдром обструктивного апное сну (COAC) (Bao J. et al., 2021). Протягом останніх років з'являються докази доцільності використання монтелукасту в схемах лікування весняного алергічного кератокон'юнктивіту (Hardas A. et al., 2022), ішемічної хвороби серця та гострого коронарного синдрому (Alomair B.M. et al., 2022), а також у профілактиці тромботичних ускладнень (Lee Y.J., Kim C.-K., 2020), терапії COVID-19 (Aigner L. et al., 2020), atopічного дерматиту (Chin W.K., Lee S., 2018).

Офіційні показання до застосування монтелукасту: БА (додаткова терапія з ІКС; найкращий час для прийому – вечір), астматичний напад, спричинений фізичним навантаженням (за 2-3 год перед навантаженням), АР (уранці або увечері: 10 мг для пацієнтів віком >15 років, 5 мг для пацієнтів віком 6-14 років).

Використання монтелукасту зробило значний внесок у досягнення контролю над перебігом БА завдяки протизапальній та бронхолітичній дії препарату, а простота його застосування, одноразовий пероральний режим прийому – надзвичайно затребуваним у педіатричній практиці.

Яка доказова база щодо застосування АЛТР у терапевтичній практиці наявна на сьогодні?

Доказовий портфель монтелукасту продовжує поповнюватися новими

доказами ефективності: за допомогою проведення рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), систематичних оглядів та метааналізів підтверджено високу результативність препарату в лікуванні педіатричної БА (Wang X.P. et al., 2018), COAC (Liming B.J. et al., 2019), підтримано доцільність його комбінації з ІКС через значне підвищення ефективності останніх у лікуванні БА (Xiao J. et al., 2016).

Найчастіше монтелукаст призначається за астми в дітей, вірус-індукованої астми, астми фізичного навантаження, астми в поєднанні з ожирінням, астми в курців, аспіринової астми, кашльового варіанта астми, астми в поєднанні з АР. Поєднане застосування АЛТР та ІКС є дієвим у лікуванні вірус-індукованої астми, ніж монотерапія ІКС.

Метааналіз 11 РКД за участю 1097 дітей з кашльовим варіантом БА включав (порівняно з монотерапією будесонідом) призначення комбінації ІКС і монтелукасту, що забезпечувало вищі показники відповіді на лікування, вираженіше зменшення частоти епізодів БА та покращення функції легень, у т. ч. зростання об'єму форсованого видиху за першу секунду. Частота побічних ефектів у групах монотерапії та комбінованого лікування не відрізнялася.

Масштабне дослідження PREVIA продемонструвало, що монтелукаст запобігає вірус-індукованим загостренням БА в дітей віком 2-5 років з інтермітувальною астмою. Спостереження за учасниками протягом 12 міс дозволило встановити, що в групі осіб, що приймали перорально монтелукаст (4 або 5 мг, залежно від віку), спостерігалось зменшення частоти загострень БА на 31,9% порівняно із групою осіб, котрі приймали плацебо. Середня кількість загострень на тлі прийому монтелукасту становила 1,6 епізоду на рік; натомість у разі застосування плацебо – 2,34 епізоду. Монтелукаст також відтермінував час настання першого загострення астми та зменшував потребу пацієнтів в ІКС. Водночас автори відзначили хорошу переносимість монтелукасту (Bisgaard H. et al., 2005).

У багатоцентровому проспективному обсерваційному дослідженні Jiangtao Lin і співавт. (2020) порівнювали

ГЛЕМОНТ

МОНТЕЛУКАСТ НАТРИУ

НЕХАЙ РОЗВИВАЄТЬСЯ ТАЛАНТ,
А НЕ ХВОРОБА!

СКОРОЧЕНІ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГЛЕМОНТ

Діюча речовина: монтелукаст, 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить монтелукасту натрію еквівалентно монтелукасту 10 мг. Допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармеллоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, Опдрі жовтий (гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (E 171), оксид заліза жовтий (E 172), віск карнаубський, оксид заліза червоний (E 172)). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання. Додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистуючою астмою від легкого до помірного ступеня, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою β-агоністів короткодіючої дії, що застосовуються у разі необхідності. Симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на бронхіальну астму. Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичним навантаженнями. Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Дітям віком до 15 років (для дози 10 мг), Спосіб застосування та дози. Препарат призначений для застосування дорослим та дітям віком від 15 років. Для лікування астми або астми у поєднанні із сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендована доза становить 1 таблетку 10 мг 1 раз на добу, увечері. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому слід підбирати індивідуально. Побічні реакції. З боку нервової системи – головний біль, з боку шлунково-кишкового тракту – абдомінальний біль. Інфекції верхніх дихальних шляхів, тенденція до посилення короточковості, реакції гіперчутливості, з боку шкіри ангіоедем, еозинофілія інфільтрація печінки, порушення сну, тривожність, агітація, депресія, гіперактивність, порушення уваги, погіршення пам'яті, тик, галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні думки та поведінка (суїцидальність), обсессивно-компульсивні розлади, дискесія, запаморочення, млявість, парестезія/гіпестезія, судороги, палпitaція, нозова кровотеча, синдром Чарга-Стросс, легенева еозинофілія, діарея, нудота, блювання, суєність у роті, диспепсія, підвищення рівня трансаміназ сироватки крові (АЛТ, АСТ), гепатит (включаючи холестаатичне, гепатолінійне та змішане ураження печінки), висип, гематома, кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк, вузликова еритема, мультиморфна еритема, артрит/міалгія, енурез у дітей, переїксія, астения/втома, недомігання, набряк, спрага. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Glemark Pharmaceuticals Ltd. Місце заходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Ділянка № С-7, промислова зона Копіваль, Копіваль, Бардез, Гое – 403 513, Індія. Ресурсні посвідчення № UA/14000/01/01 від 14.11.2019, термін дії РП необмежений. Наказ МОЗ України № 2283 від 14.11.2019.

ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ

Діюча речовина: монтелукаст, 1 таблетка містить монтелукасту натрію еквівалентно монтелукасту 4 мг або 5 мг. Допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (E 421), натрію кроскармеллоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, аспартам (E 951), ароматизатор вишневий. Показання. Жувальні таблетки Монтелукаст 4 мг рекомендовані для дітей віком

від 2 до 5 років; жувальні таблетки Монтелукаст 5 мг рекомендовані для дітей віком від 6 до 14 років; жувальні таблетки Монтелукаст 10 мг рекомендовані для пацієнтів з персистуючою астмою від легкого до помірного ступеня, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою β-агоністів короткодіючої дії, що застосовуються у разі необхідності. Симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на бронхіальну астму. Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичним навантаженнями. Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Дітям віком до 15 років (для дози 10 мг), Спосіб застосування та дози. Препарат призначений для застосування дорослим та дітям віком від 15 років. Для лікування астми або астми у поєднанні із сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендована доза становить 1 таблетку 10 мг 1 раз на добу, увечері. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому слід підбирати індивідуально. Побічні реакції. З боку нервової системи – головний біль, з боку шлунково-кишкового тракту – абдомінальний біль. Інфекції верхніх дихальних шляхів, тенденція до посилення короточковості, реакції гіперчутливості, з боку шкіри ангіоедем, еозинофілія інфільтрація печінки, порушення сну, тривожність, агітація, депресія, гіперактивність, порушення уваги, погіршення пам'яті, тик, галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні думки та поведінка (суїцидальність), обсессивно-компульсивні розлади, дискесія, запаморочення, млявість, парестезія/гіпестезія, судороги, палпitaція, нозова кровотеча, синдром Чарга-Стросс, легенева еозинофілія, діарея, нудота, блювання, суєність у роті, диспепсія, підвищення рівня трансаміназ сироватки крові (АЛТ, АСТ), гепатит (включаючи холестаатичне, гепатолінійне та змішане ураження печінки), висип, гематома, кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк, вузликова еритема, мультиморфна еритема, артрит/міалгія, енурез у дітей, переїксія, астения/втома, недомігання, набряк, спрага. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Glemark Pharmaceuticals Ltd. Місце заходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Ділянка № С-7, промислова зона Копіваль, Копіваль, Бардез, Гое – 403 513, Індія. Ресурсні посвідчення № UA/14000/01/01 від 14.11.2019, термін дії РП необмежений. Наказ МОЗ України № 2283 від 14.11.2019.

ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ

Діюча речовина: монтелукаст, 1 таблетка містить монтелукасту натрію еквівалентно монтелукасту 4 мг або 5 мг. Допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (E 421), натрію кроскармеллоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, аспартам (E 951), ароматизатор вишневий. Показання. Жувальні таблетки Монтелукаст 4 мг рекомендовані для дітей віком

монотерапію монтелукастом або комбінацію на основі монтелукасту в лікуванні кашльової астми. З-поміж 247 включених у дослідження пацієнтів 146 отримували тільки монтелукаст, 38 – монтелукаст з ІКС, 63 – комбінацію монтелукаст + ІКС + β_2 -міметики тривалої дії. Було показано прийнятну ефективність монтелукасту окремо або в комбінованій схемі для короткострокового контролю кашльового варіанта астми.

Також було виявлено, що порівняно із плацебо призначення монтелукасту дітям віком <3 років дозволяє зменшити кількість днів без симптомів астми, вираженість у них свистячих хрипів, крім того, кількість інгаляцій сальбутамолу (Keskin O. et al., 2019).

Накопичується все більше даних щодо переваги комбінації ІКС + монтелукаст у прямому порівнянні з ІКС + інші препарати другої лінії в дітей з БА. Такі дані дозволяють глибше окреслити роль монтелукасту в лікуванні педіатричної астми та допомагають клініцистам у виборі ефективнішого та безпечнішого препарату, коли необхідний індивідуальний підхід до лікування астми.

Терапія АЛТР асоціюється з меншою частотою виникнення симптомів РВІ не лише в дітей з астмою, а й у дорослих із БА. Автори дослідження (2007) установили, що АЛТР достовірно зменшують частоту РВІ незалежно від вживання ІКС. У групі осіб, які лікувалися АЛТР, також фіксувалася достовірно менша частота загострень БА та випадків госпіталізації (Horiguchi T. et al., 2007).

За результатами нещодавнього дослідження, використання монтелукасту забезпечує клінічно значуще зменшення симптомів весняного кератокон'юнктивіту порівняно з контрольною групою: через 6 міс спостереження вираженість таких проявів, як почервоніння, свербіж, відчуття стороннього тіла та слезотеча, в групі активного лікування значно знизилася. Отже, монтелукаст є безпечним й ефективним засобом довгострокової терапії для запобігання рецидиву помірному та важкого atopічного весняного кератокон'юнктивіту (Arurva Hardas et al., 2021).

Результативність монтелукасту в нівелюванні СОАС, який зазвичай виникає у дітей на тлі хронічного аденоїдиту, є такою високою, що нині його застосування вважається ефективним способом уникнути хірургічного втручання з видалення гіпертрофованих аденоїдів і мигдаликів. Сприятливий вплив монтелукасту на СОАС у дітей підтверджують експерти Кокранівського товариства. Встановлено, що монтелукаст не лише ефективно нівелює симптоми АР (порівняно із плацебо), а й на відміну від антигістамінних засобів краще запобігає появі патологічних ознак уночі (Mussi N. et al., 2023).

Результати дослідження ефективності монелукасту при СОАС у дітей забезпечили надійну доказову підтримку клінічного застосування цього препарату в педіатричній практиці для лікування зазначеного синдрому (Bao Jun-Li et al., 2021). Основним механізмом,

за допомогою якого АЛТР покращують СОАС, є зменшення запалення у верхніх дихальних шляхах, верхніх відділах травного тракту та фармакологічне переривання ЛТ-шляху, задіяного в проліферативних і запальних сигнальних шляхах в аденонозильярній тканині дітей із СОАС.

Подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження впливу монтелукасту на рівень факторів запалення в сироватці крові в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень продемонструвало, що додаткова терапія монтелукастом у цієї категорії хворих позитивно впливає на рівень IL-18 у сироватці крові (Alireza Azargoon et al., 2020).

Отже, монтелукаст – додатковий препарат для посилення ефективності ІКС при лікуванні БА й АР?

– Так, монтелукаст є добре вивченим і найширше застосовуваним АЛТР у низці європейських та азійських країн. Селективний АЛТР монтелукаст призначається для лікування БА, в т. ч. її кашльового варіанта, а також АР у дорослих і дітей. Ефективність монтелукасту засвідчена багатьма світовими рекомендаціями, зокрема ARIA та GINA. Монтелукаст не лише чинить негайну протизапальну та протиалергічну дію, а й запобігає ремоделюванню дихальних шляхів, як було підтверджено достовірним зниженням одного з маркерів такого ремоделювання – С-термінального пептиду проколагену І типу.

Застереження щодо побічної дії монтелукасту підвищили рівень уважності лікарів, але майже не відобразилися на положеннях міжнародних настанов. Так, сучасні японські рекомендації щодо лікування БА в дітей передбачають призначення монтелукасту за помірному, середньотяжкого й важкого перебігу персистуючої астми як комбінованої терапії з ІКС із 1-го по 4-й крок лікування БА. Ці ж рекомендації передбачають застосування монтелукасту в дітей 2-15 років (Arakawa H. et al., 2020).

Оновлена Глобальна ініціатива з астми (GINA, 2023) для дітей віком 6-11 років рекомендує використовувати монтелукаст із метою запобігання загостренням і контролю симптомів БА на 2-4-му кроках як терапію другої лінії. Оновлені французькі рекомендації (2021) також допускають призначення монтелукасту при лікуванні БА в комбінації з ІКС.

В українському уніфікованому клінічному протоколі підкреслено, що монтелукаст може додатково призначатися до ІКС за відсутності належного контролю на тлі лікування ІКС.

На українському фармацевтичному ринку монтелукаст представлений препаратом Глемонт (Glenmark), що випускається у вигляді жувальних таблеток (4 і 5 мг), котрі не містять барвників і оксиду заліза, мають мінімальну кількість допоміжних речовин (менше, ніж в оригінальному препараті). Виробництво Глемонту відповідає стандартам FDA. Якість препарату зівставна з такою оригінального монтелукасту.

Підготував Олександр Соловійов

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Американські хірурги вперше пересадили пацієнту генномодифіковану нирку свині

Спеціалісти Массачусетської лікарні загального профілю (США) виявили, що генетично модифіковану нирку свині вперше пересадили живій людині. Раніше нирки свиней тимчасово пересаджували донорам із мертвим мозком. Також двом чоловікам пересадили серце від свиней, хоча обидва померли протягом кількох місяців. Пацієнт, Річард Слейман із Веймута, штат Массачусетс, добре почуватися та, як очікується, незабаром полишить лікарню.

Тацуо Кавай, хірург-трансплантолог, як і команда лікарів, вважає, що нирка свині працюватиме принаймні 2 роки. Якщо щось піде не за планом, прооперований пацієнт може повернутися до діалізу, зазначив нефролог Вінфред Вільямс. Він зауважив, що, на відміну від попередніх реципієнтів свинячого серця, які були виснажені хворобою, Р. Слейман «насправді досить сильний». У 2018 році йому пересадили нирку в лікарні, але торік у зв'язку з відторгненням органа йому довелося повернутися на діаліз. Коли виникли ускладнення діалізу, які потребували частих процедур, лікарі запропонували пацієнту пересадити свинячу нирку.

За словами лікарів, випадок Р. Слеймана був складним. Ще до своєї першої трансплантації він мав проблеми з діалізом і потребував десятків процедур для видалення тромбів і відновлення кровотоку. До операції, яка тривала 4 години, було залучено 15 спеціалістів. Експеримент є останньою інновацією в ксенотрансплантології – науці, яка прагне вилікувати пацієнтів за допомогою клітин, тканин або органів тварин. Десятиліттями це не спрацьовувало – імунна система людини миттєво знищувала чужорідні тваринні тканини. Нещодавні спроби стосувалися свиней, які були модифіковані таким чином, щоб їхні органи стали більш схожими на людські.

Нині в США понад 100 тис. осіб перебувають у національному списку очікування на трансплантацію, більшість із них мають патологію нирок, тисячі людей щороку помирають, не дочекавшись своєї черги. Свині вже давно використовуються в медицині, включаючи пересадку шкіри та імплантацію серцевих клапанів тварин. Але трансплантація цілих органів є набагато складнішою, ніж використання високообробленої тканини.

Джерело: <https://apnews.com/article/pig-kidney-transplant-boston-c7fb54b1b1f1e3e3b41b85f105fe4b98>

Нове дослідження пропонує потенційне рішення для новонароджених із порушенням нефрогенезу

Деякі немовлята народжуються з недостатньою кількістю нефронів – фільтрувальних одиниць у нирках, які допомагають організму видаляти відходи та надлишок рідини. Через низьку вагу при народженні, діабет матері, неправильне харчування або генетичні мутації діти, які народжуються з порушенням розвитку нирок, частіше стикаються з проблемами, такими як високий артеріальний тиск і хронічна хвороба нирок. Дослідження, проведене Університетом Тулейна (м. Новий Орлеан, Луїзіана, США), виявило молекулу, необхідну для правильного розвитку нирок, і добавку, яка потенційно може забезпечити правильний ріст і розвиток нирок у плода.

Наукова розвідка показала, що ацетил-КоА – молекула, яка утворюється, коли організм розщеплює глюкозу, є ключовою для розвитку клітин – попередників нефронів (NPC), тобто стовбурових клітин нирок, з яких утворюються нефрони. Без достатньої кількості ацетил-КоА виробляється занадто мало нефронів, і нирки розвиваються аномально. Цей складний механізм регулює розвиток нирок і гарантує, що матері народять здорових дітей. Ацетил-КоА – первинний метаболіт, важлива сполука в обміні речовин, що відіграє важливу роль у циклі Кребса, а також бере участь у процесі синтезу жирних кислот, стеринів, ацетилхоліну тощо.

Дослідники виявили, що додавання ацетату натрію вагітним може прискорити розвиток нефронів плода. Ацетат натрію перетворюється на ацетил-КоА у клітинах. На моделі гризунів дослідження засвідчило, що ацетат натрію збільшив пул NPC. Учені вже планують доклінічні дослідження для підтвердження, чи може ацетат натрію бути безпечною та дієвою дієтичною добавкою для вагітних. Окрім цього, необхідні додаткові розвідки для кращого розуміння того, як клітинний метаболізм може впливати на функцію генів під час розвитку нирок. Ці знання можуть безпосередньо перетворитися на важливі заходи для протидії аномальному розвитку плода та зниження ризиків для здоров'я надалі.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-43513-7>

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

Депо
Медрол
метилпреднізолону
ацетат, суспензія
для ін'єкцій

Солу
Медрол
метилпреднізолону
натрію сукцинат
40/125/500/1000 мг

Медрол
метилпреднізолон
таблетки 4/16/32 мг

Одна молекула. 3 лікарські форми.

65 років застосування¹

Сильна протизапальна дія²

Встановлений профіль безпеки²⁻⁵



Контролюйте запалення там, де це необхідно

Література: 1. FDA Approved products. Доступно <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011153>. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011856>. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011757> станом на 15.02.2024. 2. Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006; 43 (5): 321-331. 3. Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy, or effective adjunctive treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990; 49: 265-267. 4. Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005; 44 (1): 61-98. 5. Koyonost., Adam B.Y., Allison G.M. et al. A randomized, prospective, double-blind study to investigate the effectiveness of adding DepoMedrol to a local anesthetic injection in postmeniscectomy patients with osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6): 1077-1082.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці; 32 мг по 20 таблеток в упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, коллагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією; тривале лікування з ураженням нервової системи або міокарда. Більш детально - див. інструкцію. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Терапія високими дозами може бути застосована при таких клінічних ситуаціях, як набряк мозку (200-1000 мг/добу), трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу) та розсіяний склероз. Препарат застосовують у педіатричній практиці. Більш детально - див. інструкцію. **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикоїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігали: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливості до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, афективний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загосня ран, зникнення рівня калію у крові. Більш детально - див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При спільному застосуванні кортикоїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходило повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх спільному застосуванні з кортикоїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінергічних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Оскільки кортикоїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально - див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикоїди можуть підвищувати сприйнятливості до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикоїдів терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикоїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодіючих кортикоїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикоїди, що застосовують протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна адренокортикальна недостатність). Більш детально - див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон - це потужний протизапальний стероїд. Він має більш виражену протизапальну активність і меншу схильність до затримки натрію та води, ніж преднізолон. Відносна активність метилпреднізолону та гідрокортизону становить щонайменше чотири до одного. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики.

Рестраційне посвідчення в Україні: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 Наказ МОЗ України №516 від 13.05.2017 р., зміни внесено Наказом МОЗУ №2854 з змінами від 10.12.2020 р.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 40 мг, 125 мг у двоємісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ревматичні захворювання, коллагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. (більш детально - див. інструкцію для застосування). **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/або в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузії. Допоміжна терапія при станах, що загрожують життю, СолуМедрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. (більш детально - див. інструкцію для застосування). **Протипоказання:** системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Солу-Медрол у дозуванні 40мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. Інтракорткальне введення. Епідуральне введення. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції перитонію, реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні й анафілактоїдні реакції), синдром Кушинга, гіпопітuitarизм, синдром відміни стероїдів, метаболічний ацидоз, ліпоматоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, підвищення апетиту, епідуральний ліпоматоз, підвищення внутрішньоочерпного тиску, застійна серцева недостатність (у схильних до цього пацієнтів), аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда, пептична виразка, ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехії, екзіма, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стрії шкіри, висип, свербіж, кропив'янка, акне, гіпопігментація шкіри. (більш детально - див. інструкцію для застосування). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Інгібітор CYP3A4 потенційним ефектом метилпреднізолону є підвищення рівня ациглуваніну та клренсу ділоніазиду. Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти є мінливим. Повідомлялося як про посилення, так і про послаблення дії антикоагулянтів у разі одночасного застосування з кортикоїдами. Тому слід контролювати показники коагуляції для підтримання бажаного антикоагуляційного ефекту. Кортикоїди можуть впливати на дію антихолінергічних препаратів. Повідомлялося про випадки гострої міопатії на фоні одночасного застосування високих доз кортикоїдів та антихолінергічних препаратів, зокрема нейром'язових блокторів. Стероїди можуть послаблювати дію антихолінергічних засобів у пацієнтів з міастенією гравіс. (більш детально - див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикоїди можуть підвищувати вразливість до інфекцій, маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикоїдів може знижуватися опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Пацієнти, які отримують імуносупресивні лікарські засоби, більш уразливі до інфекцій, ніж здорові люди. Наприклад, вітряна віспа й кір можуть мати більш серйозний перебіг або навіть летальні наслідки в дітей, які не мають імунітету, або в дорослих, які отримують кортикоїди. (більш детально - див. інструкцію для застосування). **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикоїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики.

Рестраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655. Зміни внесено Наказом МОЗУ № 387 від 25.02.2023 р.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

суспензія для ін'єкцій, по 40 мг у флаконах; по 1 флакону в картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, коллагенози, дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання; гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання нервової системи та ін. Більш детально - див. інст. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періарткулярно, інтрабурсально або шляхом введення в м'язи тканини, шляхом введення в патологічний осередок та пряму кишку, інтрасиновіально. Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Загалом тривалість лікування повинна бути якнайкоротшою (наскільки це можливо). Пацієнтам з адреногенітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів ревматоїдним артритом доза щодня внутрішньом'язового введення знаходиться в діапазоні 40-120 мг. Більш детально - див. інст. **Протипоказання.** Гіперчутливість до метилпреднізолону ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Інтракорткальне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтрасинавально введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибкові інфекції. Більш детально - див. інст. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості до будь-яких складових препаратів можуть виникати на початку терапії. Серйозні інфекції, включаючи опортуністичні, можуть виникати під час терапії кортикоїдами. Інші побічні реакції на лікарський засіб включають: судоми, патологічні та компресійні переломи хребців, пептичні виразки з перфорацією або кровотечею, розрив сухожилья, психічні або психотичні розлади, кушингоїдні розлади, порушення толерантності до глюкози, синдром відміни стероїдів, артеріальну гіпертензію, міопатію, глаукому, катаракту, висип, затримку рідини, біль у животі, нудоту, головний біль та запаморочення. Більш детально - див. інст. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При одночасному застосуванні з інгібітором CYP3A4, можливо, буде необхідно знизити дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. При одночасному застосуванні з індуктором CYP3A4, можливо, буде необхідно збільшити дозу метилпреднізолону для досягнення бажаного ефекту. Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами може призвести до часткової втрати контролю над артеріальною гіпертензією, оскільки мінералокортикоїдний ефект кортикоїдів може спричинити підвищення показників артеріального тиску. Більш детально - див. інст. **Особливості застосування.** У разі внутрішньосуглобового введення і/або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання ятрогенним інфекціям. Внутрішньосинавально ін'єкція кортикоїду може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів. Кортикоїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із епілептичними розладами. Слід дотримуватися обережності під час тривалої терапії кортикоїдами пацієнтів літнього віку через підвищений ризик остеопорозу, також через ризик затримки рідини, що може спричинити артеріальну гіпертензію. Більш детально - див. інст. **Фармакологічні властивості.** Депо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкції, що містить синтетичний глюкокортикоїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Окрім цього, Депо-Медрол спричиняє меншу затримку рідини та натрію, ніж преднізолон. Депо-Медрол можна вводити внутрішньом'язово для досягнення тривалої дії, а також *in situ* для місцевого лікування. Тривала активність препарату Депо-Медрол пояснюється повільнішим вивільненням діючої речовини. Більш детально - див. інст. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Рестраційне посвідчення в Україні: № UA/10030/01/01 від 24.06.2019 р., затверджено Наказом МОЗ № 1438. Зміни внесено Наказом МОЗУ № 387 від 25.02.2023 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. М. Грінченка, 4в. Тел. (044) 391-60-50. Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів www.pfizerpro.com.ua



F. Buttgerit, Німеччина

Погляди на терапію глюкокортикоїдами в ревматології: епоха конвергенції

Після десятиліть, а часом і запеклих суперечок про переваги та недоліки застосування глюкокортикоїдів (ГК) досягнута певна конвергенція. Сучасні рекомендації лікування таких захворювань, як ревматоїдний артрит (РА), ревматична поліміалгія (РПМ) та васкуліт великих судин відображають поточний стан консенсусу терапії ГК. Однак залишаються відкритими питання щодо можливості тривалого лікування дуже низькими дозами ГК у пацієнтів із РА, а також успішності пошуку інноваційних ГК (лігандів ГК-рецепторів) із покращеним співвідношенням користь/ризик.

ГК є одним з основних і найчастіше застосовуваних класів імуносупресивних препаратів у всьому світі, які використовуються для лікування численних захворювань. Згідно з даними дослідження Waljee та співавт. (2017), кожному п'ятому дорослому, який застрахований у США, хоча б один раз у житті з тих чи інших причин призначали пероральні ГК на нетривалий термін. Сьогодні ревматологія – одна з галузей медицини, де більшість пацієнтів для успішного лікування потребують призначення ГК, хоча ставлення лікарів до терапії ГК не завжди було прихильним.

Понад 70 років тому (19 квітня 1949 р.) Філіп Хенч і його колеги опублікували новаторську роботу, присвячену успішному лікуванню 14 хворих на РА сполукою Е (зараз відомою як кортизон) (Hench et al., 1949). У 1955 р. перші синтетичні ГК – преднізон і преднізолон (Bunim et al., 1955) – були дозволені до використання в медицині; наступними дуже швидко стали метилпреднізолон та дексаметазон. Однак уже на початку 1950-х рр. розуміли, що тривалий прийом ГК (особливо у високих дозах) може зумовити виникнення побічних ефектів, як-от остеопороз, артеріальна гіпертензія, підвищений ризик розвитку інфекцій, діабет 2 типу, збільшення маси тіла та розвиток кушингоїдного синдрому (Strehl et al., 2016). Відтоді було докладено багато зусиль для оптимізації лікування цими препаратами: визначення оптимального дозування та схеми лікування, створення рекомендацій щодо їхнього застосування для лікування різних захворювань, розробка інструментів для моніторингу токсичності, які постійно вдосконалюються (Buttgerit et al., 2002; Smolen et al., 2017; Miloslavsky et al., 2017). Крім того, зараз тестується декілька різних ГК-зберігальних стратегій, а також розробляються інноваційні ГК або ліганди ГК-рецепторів, які мають краще співвідношення користь/ризик, ніж звичайні ГК (Buttgerit et al., 2008; Buttgerit et al., 2010; Buttgerit et al., 2013; Buttgerit et al., 2019). Важливі висновки були зроблені в 2007 р., коли стало зрозуміло, що ГК мають хворобомодифікувальні терапевтичні ефекти, оскільки вони не лише зменшують клінічні ознаки та симптоми запалення, а й уповільнюють рентгенологічне прогресування захворювання в хворих на РА (Kirwan et al., 2007).

Безсумнівно, ГК чинять позитивний терапевтичний вплив, але ці препарати також мають високий потенціал для запуску побічних ефектів. Із цієї причини думки щодо використання ГК довгий час коливалися між рішучим схваленням і вираженим несприйняттям; проте амплітуда цих коливань зменшилася, коли накопичилося більше даних щодо співвідношення користь/ризик для цих препаратів. Деякі лікарі та пацієнти ще досі позиціонують себе більше «за» або більше «проти» лікування ГК, але загалом, здається, ми вже дійшли до епохи зближення думок щодо використання ГК у медичній практиці. В цій статті представлено поточні конвергентні погляди щодо оптимального застосування ГК при РА, РПМ і васкуліті великих судин, описано складну взаємодію запалення, вплив на нього ГК (із фокусом на кістці), а також висвітлено нові стратегії щодо

помірного застосування ГК, розробки стратегії об'єктивного вимірювання їхньої токсичності, поточний стан розробки лігандів ГК-рецепторів.

Ставлення до ГК

РА є хронічним системним запальним захворюванням, що уражає 0,5-1,0% дорослих у розвинених країнах (Buttgerit et al., 2015). Проте, незважаючи на досягнення в розробці таргетної терапії РА, для його лікування ще досі часто призначають ГК. Для інших ревматичних захворювань, включаючи гігантсклітинний артеріїт (ГКА) (найчастіша форма первинного васкуліту із частотою 18 на 100 тис. осіб, а також РПМ, що уражає до 113 на 100 тис. осіб північноєвропейського походження віком ≥ 50 років), ГК усе ще є першою лінією терапії (Buttgerit et al., 2016).

Ревматоїдний артрит Актуальні рекомендації

М. Voers у листі, опублікованому в 2012 р., справедливо розкритикував рекомендації Американської колегії ревматологів (ACR, 2008; зміни 2012) за нездатність належно вирішити проблему місця ГК у лікуванні РА. Отже, до рекомендацій ACR (2015) включено інформацію про оптимальне застосування препаратів ГК у найменшій можливій дозі, а також упродовж найкоротшого можливого терміну лікування з метою забезпечення найкращого співвідношення користь/ризик для пацієнтів, хворих на РА. Зокрема, така рекомендація була запропонована, щоб розглянути можливість додавання до початкової схеми лікування хворобомодифікувальними антиревматичними препаратами (ХМАРП) пацієнтів із РА (з помірною або високою активністю захворювання) низьких доз ГК (≤ 10 мг/день преднізону чи в еквіваленті) або в хворих, котрі не відповідають на лікування традиційними синтетичними ХМАРП (тсХМАРП), біологічними ХМАРП (бХМАРП). Нетривалий термін застосування ГК (визначається як < 3 міс лікування) також рекомендовано розглядати для лікування загострень захворювання (Singh et al., 2016).

Поточні рекомендації EULAR щодо застосування ГК при РА (Smolen et al., 2016) схожі на такі ACR (Singh et al., 2016), але мають дещо іншу історію. В рекомендаціях EULAR (2010) для лікування РА за допомогою тсХМАРП і бХМАРП з огляду на дані вищезазначеного дослідження 2007 р. (Kirwan et al., 2007) зауважено, що ГК мають не лише протизапальні властивості, а й хворобомодифікувальні. Саме тому відповідно до EULAR (2010) рекомендовано застосування ГК як початкове короткочасне лікування низькими та помірно високими дозами в поєднанні з монотерапією тсХМАРП (або в комбінації із тсХМАРП) із подальшим швидким зниженням дози ГК (протягом 3-6 міс) аж до відміни останніх (Smolen et al., 2010). Це формулювання відображає той факт, що як довгострокове, так і середньострокове застосування ГК у хворих на РА може спричинити небажані наслідки. В оновленні 2016 р. (Smolen et al., 2017) зазначено, що для перехідної терапії використовується декілька лікувальних стратегій із застосуванням ГК: пероральні дози преднізону до 30 мг

в еквіваленті щодня, одноразова внутрішньом'язова (в/м) ін'єкція метилпреднізолону в дозі 120 мг або одноразова внутрішньовенна (в/в) пульс-терапія метилпреднізолону в дозі 250 мг. Це означає, що ГК слід розглядати як перехідну терапію під час ініціювання або зміни тсХМАРП, отже, ГК треба приймати стільки, скільки необхідно до досягнення максимального ефекту від терапії тсХМАРП (Smolen et al., 2017). З іншого боку, ця рекомендація свідчить про те, що ГК недоцільно застосовувати як перехідну терапію у випадку застосування бХМАРП або цільових синтетичних ХМАРП, оскільки ці лікувальні підходи зазвичай швидко надають ефект, а також мають додатковий ризик інфекційних ускладнень. В оновленні 2016 р. замінено фразу «до 6 міс» на «короткочасні ГК», оскільки вважалося, що не існує доказів на підтримку попередньої рекомендації (Smolen et al., 2014). Слід зауважити, що термін «короткостроковий» наразі не має чіткого визначення в термінах тижнів або місяців. Зрозуміло, що необхідно уникати тривалого застосування ГК у дозах > 5 мг/добу (3-6 міс і довше) (Strehl et al., 2016) через можливі небажані наслідки (Ramiro et al., 2017; Chatzidionysiou et al., 2017).

Альтернативні погляди

Деякі ревматологи розглядають застосування дуже низьких доз ГК у довгостроковій перспективі (в ідеалі дози від 2 до 4 мг/день) – реалістичний терапевтичний варіант для пацієнтів із РА. Ця думка підтримується реальними даними когортних досліджень. Наприклад, у випробуванні профілю переносимості ГК для пацієнтів із раннім РА (тривалість захворювання < 6 міс) 386 із 602 пацієнтів (64,1%) отримували низькі дози преднізолону (в середньому $3,1 \pm 2,9$ мг/добу) впродовж усього часу спостереження (медіана – 7 років) (Roubille et al., 2017). Для оцінки профілю безпеки ГК дослідники оцінювали показники загальної смертності, серцево-судинних захворювань (у т. ч. ішемії міокарда, цереброваскулярних подій, серцевої недостатності), тяжкої інфекції, переломів серед учасників дослідження, а також повідомили про задовільний профіль безпеки при застосуванні дуже низьких доз ГК за раннього активного РА. Схожі результати отримано в дослідженні CAPRA, в якому серед 669 хворих на ранній РА 77% на початку лікування отримували ГК у початкових дозах від $< 7,5$ до > 20 мг преднізолону на добу, після чого 47% пацієнтів продовжили прийом ГК і через 2 роки (Albrecht et al., 2016). У дослідженні дорослих, хворих на РА, проаналізовано дані 3699 пацієнтів, відібраних із бази Австралійської асоціації ревматологів (Black et al., 2017). У цій когорті ймовірність використання пероральних ГК із часом зменшилася з 55% між 2001 і 2005 рр. до 39% між 2012 і 2015 рр. Цікавим є те, що між 2008 і 2015 рр. використання ГК зменшилося лише на 3% (Black et al., 2017), що може свідчити про досягнення плато щодо цих терапевтичних опцій.

Однак знизився не лише відсоток пацієнтів, які постійно приймають ГК, а й середня добова доза також змістилася в бік необхідного мінімуму для забезпечення ефекту терапії. Наприклад, 48,3% із 8084 пацієнтів із національної бази Німецького колаборативного центру артриту отримували ГК у загальній середній дозі 5 мг/добу в еквіваленті до преднізону (8,5% одержували добову дозу < 5 мг; 37,7% – 5-7,5 мг і тільки 2,1% – $> 7,5$ мг) (Albrecht et al., 2017) відповідно до чинних рекомендацій (Smolen et al., 2017; Singh et al., 2016).

У сукупності аналіз цих досліджень (Buttgerit et al., 2017; Roubille et al., 2017; Albrecht et al., 2016; Black et al., 2017; Albrecht et al., 2017) підкреслює два основні

Продовження на стор. 46.

F. Buttgerleit, Німеччина

Погляди на терапію глюкокортикоїдами в ревматології: епоха конвергенції

Продовження. Початок на стор. 45.

факти. По-перше, підхід до зниження дози ГК до відміни чи до найнижчої ефективної дози широко використовується. По-друге, в певного відсотка хворих на РА застосовуються ГК у більшій чи меншій дозі, тому закономірно виникають запитання про те, чи достатньо докладають зусиль лікарі та пацієнти для елімінації ГК і чи можливе в довгостроковій перспективі використання комбінованої терапії ХМАРП та низьких доз ГК як ефективнішої стратегії порівняно із застосуванням ХМАРП у вигляді монотерапії.

Васкуліт

Ревматична поліміалгія

В чинних рекомендаціях EULAR/ACR (2015) зазначено, що в хворих на РПМ ГК, а не нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) слід використовувати як терапію першої лінії. Виняток становлять випадки, які потребують короткочасного застосування НПЗП для лікування станів, пов'язаних із болем (Dejaco et al., 2015), що підкреслює важливу роль ГК при лікуванні цього захворювання (Buttgerleit et al., 2016). Терапію ГК рекомендовано розпочинати з мінімальної ефективної дози в межах 12,5-25 мг/добу (в еквіваленті до преднізону) щодня та дотримуватися ефективної індивідуальної тривалості прийому ГК, але не менше 12 міс (Dejaco et al., 2015). Найвища доза із запропонованого діапазону може бути рекомендована пацієнтам із високим ризиком рецидиву та низьким ризиком розвитку побічних ефектів. У хворих із супутніми захворюваннями (цукровий діабет, остеопороз, глаукома) чи іншими факторами ризику розвитку побічних ефектів на тлі терапії ГК перевагу слід надавати меншій дозі препарату. Через 4-8 тиж лікування пероральну дозу необхідно поступово знизити до 10 мг/добу в еквіваленті до преднізону. Після досягнення ремісії дозу слід ще більше знизити. Відповідні рекомендації було також передбачено для лікування рецидивів РПМ (Buttgerleit et al., 2015; Dejaco et al., 2015) (табл.).

Отже, остаточне рішення щодо лікування окремого пацієнта ГК потребує оцінки та врахування активності захворювання, факторів ризику розвитку побічних явищ, пов'язаних з їхнім застосуванням, супутніх захворювань, прийому інших препаратів, наявності рецидивів в анамнезі, тривалості терапії.

Васкуліт великих судин

Васкуліт великих судин (ГКА, артеріт Такаюсу) може спричинити серйозні ускладнення, включаючи сліпоту, формування аневризми аорти та стеноз судин. Саме тому дуже важливо швидко діагностувати цей стан і призначити лікування. Рекомендації EULAR щодо цього були оновлені в 2018 р. (Hellmich et al., 2020). Хворі на ГКА та артеріт Такаюсу зазвичай добре відповідають на терапію високими дозами ГК (40-60 мг/день рекомендується для індукції ремісії). У хворих на ГКА, які мають гостру втрату зору чи сліпоту, що швидко минає (amaurosis

fugax), рекомендовано розглянути застосування дуже високих доз ГК (0,25-1 г метилпреднізолону в/в щодня протягом 3 днів) (Hellmich et al., 2020). Такі дози гарантують, що всі глюкокортикоїдні рецептори зайняті, отже, можна очікувати на максимальний геномний ефект (Buttgerleit et al., 2002). Крім того, виникнення негеномних ефектів (Strehl et al., 2017) потенційно сприяє терапевтичному успіху. Додаткові терапевтичні переваги від застосування високих доз ГК досягаються такими механізмами, як неспецифічні взаємодії ГК із клітинними мембранами та негеномними ефектами, опосередкованими як цитозольними, так і мембранозв'язаними ГК-рецепторами (Matteson et al., 2016). Після досягнення клініко-лабораторної ремісії рекомендовано поступове зниження дози ГК (Hellmich et al., 2020) до цільової 15-20 мг/добу протягом 2-3 міс, а також ≤ 5 і ≤ 10 мг/день для ГКА та артеріту Такаюсу (відповідно через 1 рік).

Такі рекомендації необхідно розглядати як певний компроміс між ризиком розвитку рецидиву та побічних явищ на тлі терапії ГК. Наприклад, при ГКА рецидиви часто виникають на зниженні дози ГК (у 34-75% пацієнтів) (Hellmich et al., 2020). Отже, триваліше лікування високими дозами ГК може знизити частоту рецидивів, однак при цьому збільшиться ризик побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ГК. І навпаки, занадто швидке зниження дози ГК підвищує ризик рецидивів, що, своєю чергою, потребує збільшення дози, а це зумовлює вищий кумулятивний вплив ГК, який також збільшує ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаних з їхнім застосуванням. Саме тому будь-які рішення щодо призначення ГК мають бути індивідуальними для хворого.

Ставлення до несприятливих впливів

Вищезазначені клінічні приклади чітко ілюструють постійну необхідність використання ГК у практиці лікаря-ревматолога. Однак невизначеність щодо фактичного співвідношення користі та ризику використання цих препаратів може вплинути на оптимальну ефективність лікування хворих, яким показана терапія ГК (Buttgerleit et al., 2017).

Чи існує безпечна доза?

Широке використання ГК поставило запитання про те, чи існує безпечна доза для тривалого застосування в пацієнтів із ревматичними захворюваннями. З метою аналізу чотирьох найтривожніших побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ГК (втрата кісткової маси, гіперглікемія та/або діабет, серцево-судинні захворювання, інфекція), EULAR створено багатопрофільну групу фахівців і пацієнтів із ревматичними захворюваннями (Strehl et al., 2016). У 2016 р. група (Strehl et al., 2016) дійшла висновку, що ризик розвитку побічних явищ для більшості пацієнтів, які довгостроково (≥ 3 -6 міс)

отримують лікування ГК у низьких дозах (в еквіваленті до преднізону ≤ 5 мг/добу), є низьким, однак збільшується в дозуванні >10 мг/добу. При дозах від 5 до 10 мг/добу для визначення наявного та майбутнього ризику шкоди необхідно враховувати індивідуальні характеристики пацієнта (вік, стать, генетична схильність, супутні захворювання, супутнє лікування та спосіб життя). Наприклад, для 72-річної жінки із РПМ прийом 7,5 мг/добу преднізону протягом >6 міс не спричинить шкоди для здоров'я кісток, якщо вона достатньо вживала вітаміну D і кальцію, виконувала вправи для зміцнення м'язів і отримувала лікування бісфосфонатами або остеонаболічними препаратами. Ризик шкоди тієї самої дози ГК на здоров'я її кісток був би високим, якби в неї був сімейний анамнез щодо остеопорозу, низька маса тіла, низька мінеральна щільність кісток, переломи в анамнезі, а також якщо вона відмовилася від прийому вітаміну D і антиостеопоротичних препаратів.

Результати звіту робочої групи EULAR (Strehl et al., 2016) зіставні з даними, отриманими під час ретроспективного когортного дослідження, яке включало 16 762 хворих на РА, де було проаналізовано показники загальної смертності та смертності від окремих причин на тлі лікування ГК (Movahedi et al., 2016). Підсумки цього дослідження показали, що доза ГК <5 мг/добу (еквівалентна до преднізону) не була пов'язана з підвищеним ризиком смерті, тоді як зі збільшенням дози цей ризик зростав (Movahedi et al., 2016). Незважаючи на ці висновки, питання існування безпечної тривалої дози все ще достеменно невизначено через відсутність переконливих доказів щодо ризику шкоди довгострокового застосування ГК; результати дослідження часто суперечливі чи мають упереджене ставлення (Strehl et al., 2016).

Як щодо індукованого ГК остеопорозу?

Термін «остеопороз, спричинений ГК» часто використовується не за призначенням. Це доречно в експериментальних умовах; наприклад, 1 дослідження показало, що 5 мг преднізону на день сприяло зниженню відновлення кісток у здорових жінок у постменопаузі, впливаючи в такий спосіб на кісткову масу та/або міцність кісток (Ton et al., 2005). Однак такі висновки мало стосуються клінічної медицини, можуть дещо вводити в оману, адже здорові люди зазвичай не лікуються ГК. Наприклад, у ревматології ГК застосовуються для зменшення запалення при ревматичних захворюваннях; це складніший сценарій, ніж у здорової людини.

В сучасній клінічній практиці хворі на РА, периферичний спондилоартрит, системний червоний вовчак, васкуліт та інші запальні захворювання часто отримують ГК, які можуть чинити шкідливий вплив на кістку. ГК порушують формування кісток шляхом прямого пригнічувального впливу на остеобласти, а також негативно стимулюють остеокласти, впливаючи на остецити та опосередковано змінюють функції статевих залоз і нервово-м'язової системи (Rizzoli et al., 2015). Саме тому на тлі лікування ГК може статися швидка втрата кісткової тканини, що сприяє підвищеному ризику переломів (Rizzoli et al., 2015). Однак існує думка, що запалення, яке супроводжує ревматичні захворювання, також сприяє крихкості кісток (Briot et al., 2017; Ozen et al., Buttgerleit et al., 2011). Проте в більшості людей спостерігається комплексна ситуація, що поєднує у собі як фактори ризику, так і профілактики, а застосування ГК у такому випадку одночасно стає і фактором ризику, і профілактичним фактором (рис.). З огляду на це здебільшого недоречно використовувати термін «ГК-індукований остеопороз», оскільки не тільки ГК впливають на крихкість кісток у пацієнтів із запальними захворюваннями.

У більшості хворих на ревматичні захворювання спостерігається поєднання факторів ризику та профілактичних факторів, які впливають на крихкість кісток, пов'язану з остеопорозом. Застосування ГК одночасно є як і фактором ризику, так і профілактичним фактором, причому послаблення системного запалення (на тлі застосування найменшої дози ГК) і супутнє підвищення фізичної активності може

Таблиця. Сучасні рекомендації щодо застосування ГК при васкулітах (адаптовано за F. Buttgerleit, 2020)

Вид терапії	Ревматична поліміалгія	Гігантоклітинний артеріт ¹	Артеріт Такаюсу ⁶
Терапія індукції	Розпочати пероральний прийом ГК у дозі 12,5-25 мг/добу за преднізолоном	Розпочати пероральний прийом ГК у дозі 40-60 мг/добу за преднізолоном	Розпочати пероральний прийом ГК у дозі 40-60 мг/добу за преднізолоном
Зниження ГК	Впродовж 4-8 тиж знизити дозу до 10 мг/добу, згодом знижувати по 1 мг кожні 4 тиж до повної відміни	Впродовж 2-3 міс знизити дозу ГК до 15-20 мг/добу, згодом - до ≤ 5 мг/добу через рік	Впродовж 2-3 міс знизити дозу ГК до 15-20 мг/добу, згодом - до ≤ 10 мг/добу через рік
Лікування рецидивів	Збільшити дозу ГК до такої, яка була до рецидиву; знижувати впродовж 4-8 тиж до дози, на якій стався рецидив	У випадку повного рецидиву - підвищити дозу ГК до 40-60 мг/добу, за часткового рецидиву - до останньої ефективної дози	У випадку повного рецидиву - підвищити дозу ГК до 40-60 мг/добу, за часткового рецидиву - до останньої ефективної дози

Примітки: ¹ існують спеціальні рекомендації EULAR для лікування пацієнтів з ураженням органа зору при ГКА, а також для II фази лікування (Hellmich et al., 2020); ⁶ існують спеціальні рекомендації EULAR для лікування II фази. Дані базуються на Buttgerleit та співавт. (2016) та Hellmich і співавт. (2020).

Усі дози зазначено в мг в еквіваленті до преднізону.

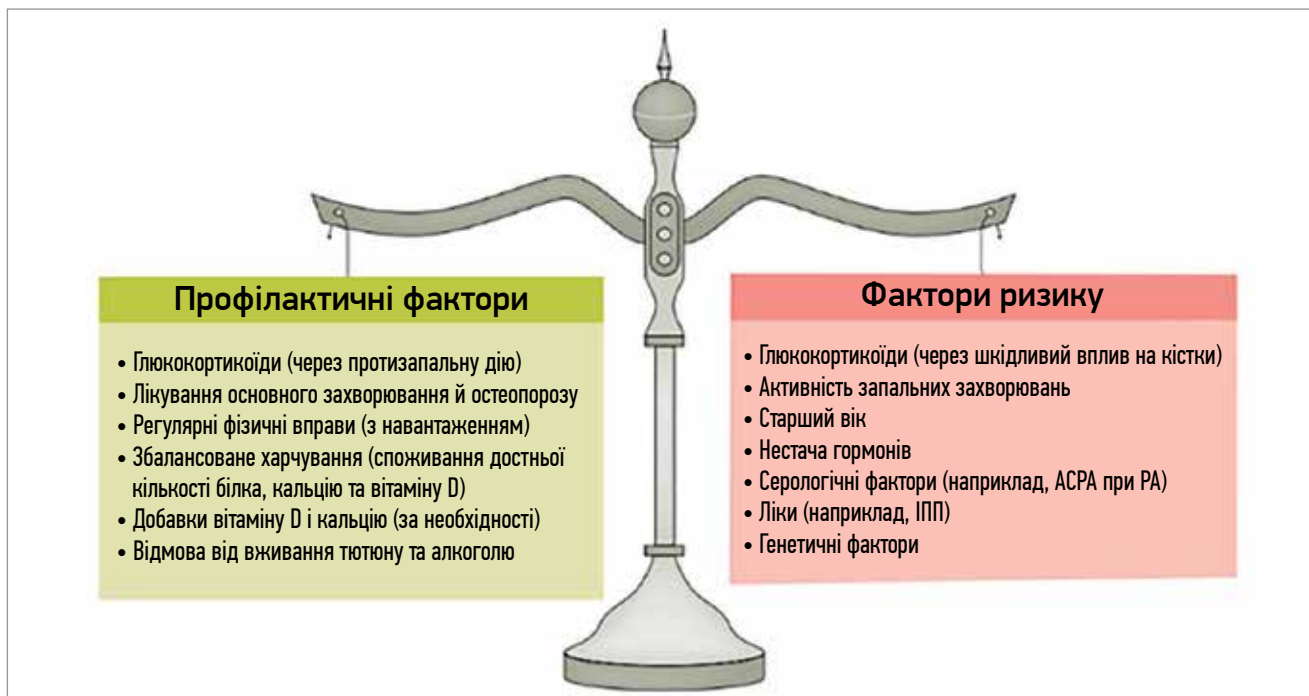


Рис. Фактори, які впливають на ламкість кісток, пов'язану з остеопорозом, при ревматичних захворюваннях (адаптовано за Buttgerit F., 2020)

Примітки: ІПП – інгібітори протонної помпи; АСРА – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду.

певною мірою переважити можливий негативний вплив на кістку. Крім того, слід підкреслити, що схожі міркування можна застосувати до будь-яких запальних захворювань. Постійно висока запальна активність негативно впливає не лише на кістки, а й на серцево-судинну систему та енергетичний обмін (Buttgerit, 2011). Підвищений ризик розвитку інфекції у пацієнтів із РА залежить від особливостей його патофізіології, впливу супутніх хвороб і лікування препаратами ГК (Listing et al., 2013), при цьому слід зауважити, що під час лікування хворих найменшою ефективною дозою ГК одночасно чинять протизапальний та імуномодулювальний ефекти, які позитивно впливають на основне захворювання і нівелюють запалення супутніх (остеопороз, атеросклероз, небажані метаболічні ефекти), знижують притаманні, але дозозалежні побічні ефекти.

Майбутні підходи

Незважаючи на прогрес у розумінні нами ГК, усе ще лишаються відкритими питання додаткової оптимізації лікування цими препаратами. По-перше, важливим напрямом клінічних досліджень сьогодні є ретельне випробування ГК-зберігальних підходів. Дослідження SEMIRA (Burmester et al., 2019) і GiACTA (Stone et al., 2017) – яскраві приклади таких підходів. По-друге, важливим завданням є об'єктивна оцінка токсичності ГК, яка потребує правильного визначення співвідношення користь/ризик для цього лікування. Індекс токсичності ГК (Miloslavsky et al., 2017) може бути відповідним інструментом для досягнення цієї мети. По-третє, наразі на різних стадіях вивчаються нові ліганди ГК-рецепторів із метою створення та подальшого застосування в медичній практиці ліків із покращеним співвідношенням користі й ризику порівняно зі звичайними препаратами ГК.

Мета ІІІ/ІV фази рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (РКД) SEMIRA – проінформувати клініцистів щодо переваг і ризиків зниження дози ГК при РА, результати якого були представлені на конгресі EULAR (2019) (Burmester et al., 2019). Згідно з результатами, тривалий прийом преднізолону (24 тиж) у підтримувальній дозі 5 мг сприяв кращому контролю захворювання порівняно з повною відміною препарату, 77% пацієнтів продовжували прийом преднізолону, але лише 65% хворих, які знижували преднізолон, досягли основної другої кінцевої точки терапії (утримання низької активності захворювання без рецидивів і без підтвердження недостатності надниркових залоз, яка потребує замісної терапії). Крім того, в групі пацієнтів, котрі знижували ГК, спостерігалася більше побічних ефектів порівняно із групою із тривалим прийомом преднізолону, хоча загальна переносимість була схожою; повідомлень про клінічні ознаки недостатності надниркових залоз і смерть не зафіксовано.

Загалом початкові результати дослідження SEMIRA демонструють, що продовження прийому преднізолону в дозі 5 мг/день забезпечує кращий контроль захворювання, ніж зниження ГК, що може вплинути на майбутні рекомендації щодо оптимального застосування ГК у пацієнтів із РА.

Мета дослідження GiACTA – дослідити ефект тоцилізумабу на частоту рецидивів у пацієнтів із ГКА під час зниження дози ГК (Stone et al., 2017; Unizony et al., 2013). У цьому РКД 251 пацієнта розподілили на 4 групи: перші 2 – на прийом тоцилізумабу 162 мг підшкірно щотижня чи кожні 2 тиж у комбінації з ГК; 3 і 4 – отримували плацебо в комбінації з преднізолоном, дозу якого зменшували протягом 26 або 52 тиж. Показники стійкої ремісії після відміни ГК на 52-му тиж порівнювали серед 4 різних схем лікування як первинні та основні вторинні кінцеві точки. Загалом стійка ремісія спостерігалася в >50% пацієнтів обох груп тоцилізумабу та в <20% хворих обох груп плацебо. Іншим суттєвим результатом було те, що кумулятивна середня доза преднізолону протягом усього часу дослідження

(52 тиж) була розподілена навпіл у результаті додавання тоцилізумабу порівняно із плацебо: 1862 мг у кожній групі тоцилізумабу проти 3296 мг (у групі плацебо + 26-тижневе зниження преднізолону) та 3818 мг (у групі плацебо + 52-тижневе зниження преднізолону). Цей результат свідчить про високий терапевтичний потенціал такого підходу лікування (тоцилізумаб + ГК).

Розробка ліків

Підтвердженням того, що хронобіологія відіграє помітну роль при РА (Buttgerit et al., 2015) став розвиток хронотерапії, яка полягає у застосуванні лікарського засобу з модифікованим або відтермінованим вивільненням преднізолону, що успішно себе зарекомендував у пацієнтів із РА. Цей препарат оптимізує терміни терапії ГК із метою зниження нічного підвищення концентрації ІL-6 у крові, що зумовлює зниження ранкової скутості та болю порівняно із такою самою дозою ГК, прийнятою зранку (Buttgerit et al., 2008; Buttgerit et al., 2010; Buttgerit et al., 2013; Alten et al., 2010; Alten et al., 2015). Інший підхід, спрямований на покращення терапії ГК, – розробка агоністів ГК-рецепторів із кращим співвідношенням користь/ризик порівняно зі звичайними ГК, як-от ліпосомальні ГК, інноваційні ліганди ГК-рецепторів (Strehl et al., 2017; Safy et al., 2017; Buttgerit et al., 2018). Так, у ІІ фазі РКД упродовж 12 тиж оцінювали ефективність препарату Fosdagrocorat (PF-04171327) – першого в своєму класі перорального селективного та з високою спорідненістю дисоційованого агоніста ГК-рецепторів (DAGR) (Buttgerit et al., 2019). Серед 323 хворих за середнього та тяжкого РА Fosdagrocorat у дозах 10 або 15 мг мав таку саму ефективність, як преднізон у дозі до 10 мг, і профіль безпеки, схожий на такий 5 мг преднізону. Ці результати (Buttgerit et al., 2019) загалом підтверджують те, що DAGR можуть мати схожу ефективність зі звичайними ГК, однак зі зменшенням негативних наслідків. М. Safy та співавт. (2017) у систематичному огляді щодо ефективності й безпеки пероральних селективних модюляторів ГК-рецепторів порівняно із ГК за всіх форм артриту дійшли висновку, що існує недостатньо доказів стосовно переваг пероральних селективних модюляторів ГК-рецептора над звичайними ГК з огляду на співвідношення користь/ризик. Автори також зазначили, що розробка багатьох із цих препаратів припиняється вже під час доклінічної фази (Safy M. et al., 2017).

Висновки

Після років дебатів у ревматології досягнуто певного консенсусу стосовно лікування ГК. У нинішній вік конвергенції існує широке переконання, що ГК є цінними, широко доступними лікарськими засобами, які швидко діють і переважно добре переносяться при короткочасному застосуванні в низьких дозах. Проте широкий спектр їхніх несприятливих ефектів і кумулятивна токсичність підкреслюють важливість керуватися певними принципами їхнього застосування:

- ГК необхідно використовувати лише для лікування симптомів або захворювань, щодо яких є опубліковані докази об'єктивної терапевтичної користі;
- застосовувати ГК потрібно лише тоді, коли специфічна терапія недостатня, неефективна чи протипоказана;
- обирати треба такий ГК, шлях і дозу, які максимізують користь та мінімізують ризик для пацієнта;
- моніторинг реакції на терапію ГК необхідно проводити за допомогою об'єктивних критеріїв, пов'язаних із конкретною терапевтичною метою;
- тривалість терапії ГК має бути достатньою для досягнення бажаної відповіді, але не довше ніж це необхідно;
- прийом ГК треба припинити, коли досягнуто максимальної користі, якщо виникають ускладнення або якщо об'єктивна терапевтична мета не досягається впродовж очікуваного часу;
- під час терапії ГК необхідно постійно проводити моніторинг побічних ефектів, пов'язаних із прийомом ГК.

Стаття друкується в скороченні.

Buttgerit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. Nature Reviews. Rheumatology. April 2020; vol. 16, p. 239-246.

Переклала з англ. Людмила Суржко

Стаття надрукована за підтримки компанії «Пфайзер».
PP-MED-UKR-0104

ВІД РЕДАКЦІЇ

Представлений матеріал наочно демонструє, що ГК залишаються центральною ланкою терапії ревматичних захворювань. Особливе місце в схемах лікування різних захворювань посідає метилпреднізолон, багаторічна історія застосування якого свідчить про його високу ефективність та безпеку. Під час вибору препаратів метилпреднізолону також важливо враховувати їхню якість та відповідність міжнародним стандартам. Таким вимогам повністю відповідає Медрол компанії Pfizer.

Застосування препаратів кальцію і кальцифікація судин: чи є зв'язок?

Як відомо, кальцій бере участь у низці життєво важливих функцій. Хоча більшість досліджень добавок кальцію фокусувалися переважно на стані кісткової тканини та профілактиці остеопорозу, сприятливий вплив цього мінералу є значно ширшим і включає протидію артеріальній гіпертензії (передусім у осіб молодого віку, вагітних та потомства матерів, які приймали достатню кількість кальцію під час вагітності), профілактику колоректальних аденом, зниження вмісту холестерину тощо (Cormick G., Belizan J.M., 2019).

Кальцій можна отримувати з харчових продуктів або біодобавок. Враховуючи усталеність харчових звичок та певні обмеження (наприклад, непереносимість лактози або недоступність якісних молочних продуктів), далеко не кожна людина може вживати достатню кількість кальцію з їжею. Це обумовлює доцільність застосування препаратів кальцію даними категоріями осіб (Li K. et al., 2018). Кальцієві добавки також рекомендовані пацієнтам з остеопорозом/остеопенією, жінкам у періоді постменопаузи, особам з алергією на білки коров'ячого молока (Straub D.A., 2007).

Свого часу в засобах масової інформації активно поширювалася думка, що добавки кальцію викликають кальцифікацію артерій, погіршуючи їхній функціональний стан. Однак кілька великих досліджень заперечили це переконання.

Так, одне з ключових досліджень у кардіології – Фрамінгемське – однозначно заперечило зв'язок рівня вживання кальцію з кальцифікацією коронарних артерій. Це обсерваційне проспективне когортне дослідження включало 690 жінок та 588 чоловіків (учасників субдослідження Framingham Offspring Study) середнім віком 60 років, яким було проведено кількаразову комп'ютерну томографію та оцінено індекс Агатстона – основний чисельний показник кальцифікації вінцевих судин. Середнє споживання кальцію серед учасників дослідження складало 1185±565 мг/добу для жінок (760 мг/добу з продуктів та 425 мг/добу з добавок) і 891±461 мг/добу для чоловіків (797 мг/добу з продуктів та 94 мг/добу з добавок). Загалом харчові добавки з кальцієм приймали 65% жінок та 25% чоловіків, які взяли участь у дослідженні.

Учасників поділили на 4 групи за рівнем вживання кальцію і виявили, що індекс Агатстона у всіх групах був співставним (2,36, 2,52, 2,16 та 2,39 у жінок; 4,32, 4,39, 4,19 та 4,37 у чоловіків) (рис.), тобто багатий на кальцій раціон та споживання препаратів кальцію не призводили до посиленої кальцифікації вінцевих судин.

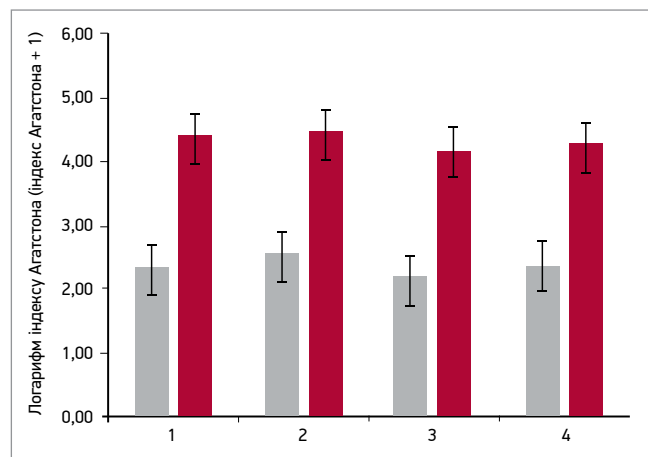


Рис. 1. Індекс Агатстона у групах з різним вживанням кальцію (сірі стовпці – у жінок, червоні – у чоловіків)

Подальший аналіз продемонстрував, що відсутність негативного впливу не залежала від того, був кальцій спожитий із продуктами харчування чи у формі добавок. Жодного впливу на отримані результати не мали також наявність цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань, рівень холестерину, прийом аспірину, рівень споживання вітаміну D та швидкість клубочкової фільтрації. Автори дійшли висновку, що не слід змінювати наявні рекомендації щодо лікувально-профілактичного вживання кальцію з огляду на стан судин (Samelson E.J. et al., 2012).

Аналогічно Т.К.М. Wang та співавт. (2010) не зафіксували жодного впливу застосування кальцієвих добавок у дозі 600 або 1200 мг/добу на кальцієвий індекс у коронарних судинах і на кальцифікацію абдомінального відділу аорти (підтверджено за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії).

У багатоетнічному дослідженні атеросклерозу MESA – багаточентровому проспективному дослідженні в США за участю 5448 учасників без клінічно встановленого діагнозу серцево-судинних захворювань, за якими спостерігали в середньому протягом 10 років, з'ясувалося, що високий загальний рівень вживання кальцію асоціювався із зниженим ризиком атеросклерозу. Врахувавши і кальцій харчових продуктів, і кальцій дієтичних добавок, автори дослідження категоризували учасників

на 5 груп за рівнем загального споживання кальцію (в середньому по 313,3; 540,3; 783,0; 1168,9 та 2157,4 мг/добу). Після стандартизації за показниками, здатними потенційно вплинути на результат, з'ясувалося, що відносний ризик кальцифікації коронарних артерій через 10 років відрізнявся. Ризик для групи 1 (з найнижчим споживанням кальцію) було прийнято за 1 – референсне значення, з яким порівнювали показники інших груп. Для групи 2 відносний ризик кальцифікації коронарних артерій склав 0,95 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,79-1,14), для групи 3 – 1,02 (95% ДІ 0,85-1,23), для групи 4 – 0,86 (95% ДІ 0,69-1,05), а для групи 5 – 0,73 (95% ДІ 0,57-0,93) (Anderson J.J.V. et al., 2016).

Слід зауважити, що кальцифікація судин є не пасивним дегенеративним процесом, як вважалося раніше, а високорегульованою формою метаболізму мінералів. У даному процесі беруть участь численні стимулювальні та гальмівні фактори, включаючи запальні цитокіни, окиснені ліпіди, остеопрогестерин, вітаміни К та D тощо, тому не варто вважати, що кальцій, який потрапив в організм, переноситься безпосередньо в судини (Samelson E.J. et al., 2012). Васкулярна кальцифікація тісно асоціюється зі старінням, зниженою функцією нирок та цукровим діабетом. Попередні гіпотези стверджували, що суперсатурація крові кальцієм та фосфором з часом автоматично призводить до пасивної преципітації кальцифікованих відкладень. Однак таке відбувається лише у штучно створених розчинах в умовах лабораторії, натомість у судинах рівні кальцію та фосфору ретельно регулюються, тому спонтанне відкладення цих мінералів мало ймовірно. Станом на зараз вважається, що кальцій та фосфор регулюють стан та остеогенетичне перетворення гладком'язових клітин судин (Wang J. et al., 2018).

Ключем до розуміння впливу кальцію на кальцифікацію судин є рівень кальцію у сироватці крові. Так, вже згадуване дослідження Т.К.М. Wang та співавт. (2010) включало 5-річне спостереження за 1471 відносно здоровою жінкою у постменопаузальному періоді та 2-річне спостереження за 323 відносно здоровими чоловіками середнього віку та старше. Жінки приймали 1000 мг кальцію на добу, а чоловіки – 600 або 1200 мг. У жінок концентрація кальцію в сироватці крові позитивно корелювала з кальцифікацією черевної аорти, хоча зв'язок з серцево-судинними подіями не спостерігалося. У чоловіків не було зафіксовано чіткого зв'язку концентрації кальцію з кальцифікацією черевної відділу аорти або коронарних судин. Загалом ні вживання кальцію з їжею, ні прийом кальцієвих добавок не асоціювалися з наростанням поширеності кальцифікації черевної аорти з часом. Таким чином, як і усі добавки вітамінів і мінералів, кальцій слід призначати контрольовано, лише особам, які його потребують відповідно до медичних показань, а також ретельно підбирати дозу і моніторувати лабораторні показники, щоб запобігти гіперкальціємії, яка дійсно може бути несприятливою для судинного руслу.

Іще одним фактором, потенційно здатним модулювати кальцифікацію судин, є дефіцит вітаміну D – однієї із найважливіших стероїдних сполук організму людини. Вітамін D відіграє ключову роль у регуляції мінерального гомеостазу, модулюючи обмін кальцію і фосфору, передусім у кишечнику, печінці, кістках та нирках. Крім того, цей вітамін виконує низку позаскелетних функцій, більшість з яких стосується кардіоваскулярного здоров'я (Wang J. et al., 2018).

Механізми впливу вітаміну D на васкулярну кальцифікацію дотепер не з'ясовані. Наявні докази, отримані в експериментальних дослідженнях, свідчать, що відповідь організму на цей вітамін має біомодальний характер, тобто і надлишок, і дефіцит вітаміну D може спричинити кальцифікацію (Wang J. et al., 2018). В експериментальній моделі щурів з уремією було виявлено, що нестача цього вітаміну асоціювалася з кальцифікацією медії аорти та ектопічною кальцифікацією м'яких тканин, незважаючи на низькі рівні сироваткового кальцію (Taniyama K. et al., 2006). Було також показано, що недостатнє споживання вітаміну D посилює кальцифікацію аорти у мишей дикого типу та мишей з нокаутом рецептора ліпопротеїнів низької щільності (Schmidt N. et al., 2012; 2014).

Відповідно до провідної гіпотези науковців, протекторна роль вітаміну D стосовно кальцифікації обумовлена його протизапальною дією. Клінічні дані та результати експериментів виявили чіткий зв'язок між кальцифікацією артерій та підвищеним рівнем прозапальних факторів (фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-1 β та -6). Показано, що запалення сприяє мінералізації судинної стінки за рахунок стимуляції резорбції мінералів та посилення активності остеокластів. Фізіологічний

рівень вітаміну D здатен пригнічувати кальцифікацію за рахунок зниження інтенсивності запалення, натомість дефіцит цього вітаміну сприяє формуванню прозапального стану, який провокує кальцифікацію (Wang J. et al., 2018).

Окрім протизапальної дії та підтримки належної функції ендотелію, вітамін D може пригнічувати сигнальний шлях RUNX2, безпосередньо пригнічуючи остеогенну диференціацію гладком'язових клітин судин (Drissi H. et al., 2002), а також зменшувати експресію важливих промоторів кальцифікації – матричної металопротеази-2 та -9 і ендотеліального фактора росту судин (Nakagawa K. et al., 2005; Bao B.-Y. et al., 2005).

Таким чином, кальцифікація судин – це дегенеративне васкулярне захворювання, яке переважно уражає великі гілки артеріального дерева. Кальцифіковані тканини характеризуються не лише наявністю інертних мінеральних відкладень, а й появою остеогенних елементів. Ланками патогенезу кальцифікації є і традиційні атерогенні стимули, і гормональні розлади та порушений мінеральний метаболізм. Для запобігання кальцифікації слід підтримувати вміст сироваткового кальцію та вітаміну D у межах норми, а за наявності дефіциту – приймати добавки цих речовин у рекомендованих інструкцією для медичного застосування дозах.

А. Траїлоку та співавт. встановили, що для досягнення високої прихильності до лікування слід обирати засоби, у яких вміст елементарного кальцію є найвищим, оскільки такі добавки дають можливість досягти фізіологічного рівня кальціємії за допомогою мінімальної кількості таблеток. У зв'язку з цим слід звернути увагу на карбонатну сіль кальцію. В 1 г карбонату кальцію міститься 400 мг елементарного кальцію, натомість у 1 г хлориду кальцію – 273 мг, у 1 г цитрату малату кальцію – 211 мг, а в 1 г глюконату кальцію – лише 93 мг. Крім того, карбонат кальцію має й інші переваги: ця сполука добре всмоктується і легко переноситься (особливо при вживанні під час їди), а також має невисоку вартість, що є досить важливим для українських пацієнтів.

Після вживання таблеток карбонату кальцію ця сполука розщеплюється в шлунку з утворенням розчинних солей кальцію, придатних для всмоктування. Абсорбція кальцію відбувається у тонкому кишечнику в ході процесу активного транспорту, залежного від вітаміну D. Окрім даного вітаміну, на всмоктування кальцію впливають також рН шлунка, рівень естрогенів та генетичні особливості. Загалом абсорбція є найвищою за умови вживання 500 мг кальцію разом з їжею та на фоні достатньої концентрації вітаміну D в сироватці крові (Fritz K. et al., 2023).

У зв'язку з активною роллю вітаміну D у транспортуванні та всмоктуванні кальцію, а також із його здатністю кількома шляхами запобігати кальцифікації судин доцільно приймати препарати, які містять обидві ці речовини, наприклад Кальцій-D3 Нікомед (Acino Pharma AG, Норвегія). Даний препарат представлений у формі жувальних таблеток. У одній таблетці Кальцій-D3 Нікомед міститься 1250 мг кальцію карбонату, що еквівалентно 500 мг кальцію та 5 мкг (200 МО) вітаміну D₃ (холькальциферолу). У лінійці засобів Кальцій-D3 представлені також Кальцій-D3 Нікомед форте (500 мг кальцію, 400 МО вітаміну D) та Кальцій-D3 Нікомед остеофорте (1000 мг кальцію, 800 МО вітаміну D), що дозволяє обрати оптимальний препарат у кожному індивідуальному випадку. Слід зауважити, що Кальцій-D3 Нікомед зареєстрований саме як лікарський засіб, а не дієтична добавка. Компанія дотримується стандартів якості та всіх необхідних вимог до фармакопрепаратів.

Висновки

- Правильне та контрольоване вживання кальцію у комплексі з вітаміном D не призводить до кальцифікації судин, згідно з даними досліджень, описаними вище.
- Кальцій не лише підтримує належний стан кісток і запобігає остеопорозу, а й протидіє артеріальній гіпертензії та сприяє зниженню вмісту холестерину.
- Оскільки не кожна людина може отримувати достатню кількість кальцію з їжею, певним категоріям осіб доцільно вживати кальцієві добавки.
- Оскільки нестача вітаміну D посилює васкулярну кальцифікацію, а належна його кількість, навпаки, має протизапальну дію та нормалізує функції ендотелію, кальцій слід приймати в поєднанні із цим вітаміном.
- Для досягнення високої прихильності до лікування слід обирати засоби, в яких вміст елементарного кальцію є найвищим (карбонат кальцію). Іншими перевагами карбонату кальцію є хороші показники всмоктування та переносимості, невисока вартість.
- Відомим препаратом, який поєднує карбонат кальцію та вітамін D, є Кальцій-D3 Нікомед (Acino Pharma AG, Норвегія), представлений у різних дозуваннях, що дозволяє обрати оптимальний варіант у кожному індивідуальному випадку.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

UA-CALC-PUB-042024-108



КІСТОЧКИ ТРЕБА НЕ ПЕРЕМІВАТИ, А ЗМІЦНЮВАТИ!

КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ

**1 ТАБЛЕТКА
НА ДОБУ** 

- Допомогає усунути дефіцит кальцію та вітаміну D²
- Знижує ризик переломів³
- Покращує дотримання призначеної терапії^{4*}

перші жувальні таблетки¹
зі смаком лимону, які містять

1000 мг + **800 МО**
кальцію вітаміну D₃



*Приймання ЛЗ 1 таблетка 1 раз на добу. **Патенти України №N° 85717, 86816, 93502 та 95093. 1. Перші жувальні таблетки, що містять 1000 мг кальцію + 800 МО вітаміну D₃: Довідка №239 від 03 липня 2023, Phatxplore 2006-травень 2023 в Україні. 2. Адаптовано з інструкції з медичного застосування лікарського засобу Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорте. 3. У пацієнтів старше 66 років при застосуванні комбінації кальцію 1000 мг та віт D 400 МО згідно з дослідженням Larsen ER et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Prevents Osteoporotic Fractures in Elderly Community Dwelling Residents: A Pragmatic Population-Based 3-Year Intervention Study. JBMR 2004;19(3):370-8. 4. Saini SD et al. Am J Manag Care 2009;15(6):e22-e33. **КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ** (Р.П. № UA/12922/01/01 від 16.08.2018). **Діючі речовини:** 1 таблетка містить кальцію карбонату 2500 мг, що еквівалентно 1000 мг кальцію, холекальциферолу (вітаміну D₃) – 20 мкг (800 МО) у вигляді концентрату холекальциферолу 8 мг. **Форма випуску:** таблетки жувальні. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні домішки. Кальцій, комбінації з вітаміном D та/або іншими препаратами. Код АТХ А12А Х. **Показання:** профілактика та лікування дефіциту кальцію та вітаміну D у дорослих пацієнтів з виявленим ризиком. Додаткове застосування вітаміну D та кальцію як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; тяжкий ступінь ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73м²); захворювання та/або стани, пов'язані з гіперкальціємією та/або гіперкальціурією; сечокам'яна хвороба (нефролітаз); гіпервітаміноз D. **Побічні реакції:** Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують таким чином: нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (частота не визначена за даними). З боку імунної системи: невідомо – реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк гортані. З боку обміну речовин: нечасто – гіперкальціємія, гіперкальціурія. Дуже рідко – молочно-лужний синдром (часті позиви до сечовипускання, постійний головний біль, постійна відсутність апетиту, нудота або блювота, нетипова втома або слабкість, гіперкальціємія, алкалоз, ниркова недостатність) спостерігається тільки при передозуванні. З боку травної системи: рідко – запор, диспепсія, метеоризм, нудота, болі у животі, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже рідко – свербіж, висипання, кропив'янка. Особливі групи пацієнтів: пацієнти з нирковою недостатністю – можливий ризик розвитку гіперфосфатемії, нефролітазу та нефрокальцинозу. **Фармакологічні властивості:** Фармакодинаміка. Вітамін D₃ збільшує всмоктування кальцію в кишечнику. Застосування кальцію та вітаміну D₃ перешкоджає підвищенню рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ), яке спричинене дефіцитом кальцію та призводить до підсилення кісткової резорбції (вимивання кальцію з кісток). Клінічне дослідження у госпіталізованих пацієнтів з дефіцитом вітаміну D показало, що щоденний прийом таблеток кальцію по 1000 мг та вітаміну D у дозі 800 МО протягом 6 місяців нормалізував рівень 25-гідроксильованого метаболіту вітаміну D з і зменшував прояви вторинного гіперпаратиреозу та рівень лужних фосфатаз. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник:** Такеда АС, Норвегія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».




Уповноважений представник в Україні: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8. www.acino.ua

 **acino**

СПІТОМІН®

життя без тривоги

буспірон

-  Зменшення симптомів тривоги
-  Додаткова антидепресивна дія
-  Відсутність залежності¹



¹Інструкція з медичного застосування.

Показання. Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. **Фармакотерапевтична група.** Ансіолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм ансіолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для ансіолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дози ви-

значає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначати по 5 мг буспірону гідрохлориду 2–3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20–30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз. Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Транквілізатори не можна застосовувати без контролю протягом тривалого часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Тяжкі захворювання печінки, тяжка

ниркова недостатність, епілепсія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Запаморочення, безсоння, головний біль, підвищена втомлюваність. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/5603/01/01, № UA/5603/01/02.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

